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 に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての 責任はバイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社にあ り、当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資 料を利用することはできません。

バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社

オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 250 オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 500 オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 1000 オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 2000 オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 3000

第1部:申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社

## 目次

1.	製品開発の根拠	4
1.1	薬理学的分類	4
1.2	目標適応症	4
1.3	科学的背景	5
1.3.1	血友病 B	5
1.3.2	血友病 B の治療	9
1.4	rFIXFc の臨床開発計画の概要	17
1.4.1	臨床開発の経緯	17
1.4.2	本申請における臨床データパッケージ	18
2.	rFIXFc の臨床的位置付け	20
2.1	ベネフィットとリスク	20
2.2	rFIXFc の臨床的位置付け	23
3.	開発の経緯図	25
4.	参考文献	26

## 略号一覧

略号	日本語	英語
AE	有害事象	adverse event
CDC	米国疾病対策予防センター	Centers for Disease Control
СНМР	ヒト用医薬品委員会	Committee for Medicinal Products for Human Use
CVAD	中心静脈穿刺器具	central venous access device
DNAUC	用量正規化血漿中 FIX 活性(又は濃度)- 時間曲線下面積	dose-normalized area under the curve
EMA	欧州医薬品庁	European Medicines Agency
EU	欧州連合	European Union
FcRn	neonatal Fc 受容体	neonatal Fc receptor
FDA	食品医薬品局	Food and Drug Administration
FIX	血液凝固第 IX 因子	coagulation factor IX
FIXa	活性化 FIX	activated FIX
GCP	医薬品の臨床試験の実施に関する基準	Good Clinical Practice
HCV	C型肝炎ウイルス	hepatitis C
HIV	ヒト免疫不全ウイルス	human immunodeficiency virus
$IgG_1$	ヒト免疫グロブリン $G_1$	human immunoglobulin G <sub>1</sub>
IU	国際単位	International Unit
MASAC	米国血友病財団の医学科学諮問委員会	US National Hemophilia Foundation's Medical and Scientific Advisory Council
PCC	プロトロンビン複合体濃縮製剤	prothrombin complex concentrate
pdFIX	血漿由来第 IX 因子	plasma-derived coagulation factor IX
PK	薬物動態	Pharmacokinetics
PMDA	医薬品医療機器総合機構	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PTP	治療歴のある患者	previously treated patients
PUP	前治療歴のない患者	previously untreated patients
QoL	生活の質	quality of life
rFIX	遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子	Recombinant coagulation factor IX
rFIXFc	遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子 Fc 融合 タンパク質	Recombinant coagulation factor IX Fc fusion protein
Time 1%	投与から FIX 活性がベースライン+1 IU/dL に低下するまでの予測時間	model-predicted time after dose when FIX activity has declined to 1 IU/dL above baseline
WFH	世界血友病連盟	World Federation of Hemophilia

#### 1. 製品開発の根拠

#### 1.1 薬理学的分類

遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子 Fc 融合タンパク質(以下、rFIXFc)は、ヒト遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子(以下、rFIX)とヒト免疫グロブリン  $G_1$ (以下、 $IgG_1$ )の Fc 領域が共有結合した構造を持つ長時間作用型の完全遺伝子組換え型血液凝固第 IX 因子 Fc 融合タンパク質である。

rFIXFcは、血液凝固第IX因子(以下、FIX)領域ではFIX凝固活性を保持しながら、Fc領域と成熟細胞の多くに発現しているneonatal Fc受容体(以下、FcRn)との結合する。Fc領域は、FcRn との作用を介して $IgG_1$  の循環血中の消失半減期を延長させる働きを担っている [1]。免疫グロブリンを循環血液中に再循環させることで免疫グロブリンをリソソーム分解から保護する自然経路と同じ経路が、rFIXFcの血漿中消失半減期の延長に寄与している(図 1.5.1-1)。

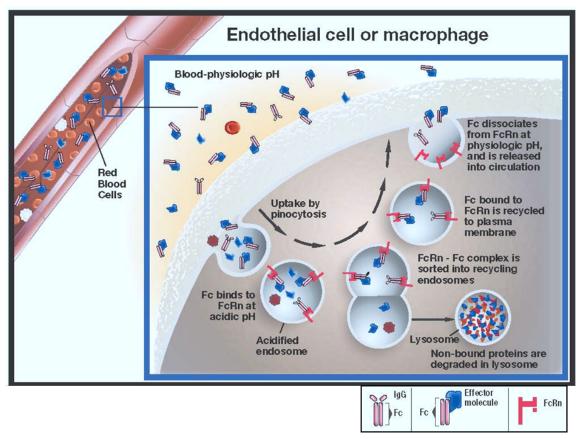


図 1.5.1 - 1 Fc融合タンパク質の作用機序及びFcRnを介したIgG再循環による血漿中 消失半減期の長期化のメカニズム

#### 1.2 目標適応症

rFIXFc は長時間作用型の遺伝子組換え型抗血友病因子であり、目標適応症は、「血友病 B (先天性血液凝固第 IX 因子欠乏症) 患者における出血傾向の抑制」である。

#### 1.3 科学的背景

#### 1.3.1 血友病B

#### 1.3.1.1 血友病Bの疫学及び病態

血友病B(先天性血液凝固第IX因子欠乏症、クリスマス病)は、FIXの量的又は質的な欠乏を特徴とするX染色体連鎖劣性遺伝性の出血障害であり、主に男性に発現する。血友病A及びBは全世界で 46 万人が罹患していると推定され、このうち血友病Bは約 20%を占めている [2]。全世界の血友病Bの推定発症率は男子出生数の 25,000 人に約 1 人である。発展途上国の血友病患者の大半(約 75%)は未診断とされているため、世界血友病連盟(以下、WFH)に報告されている血友病B患者は約 25,000 人である [2, 3]。国内では平成 24 年度の血液凝固異常症全国調査により、990 人(男性:977 人、女性:13 人)の血友病B患者が確認されている [4]。

血友病Bは、FIX遺伝子の変異により循環血液中のFIXが量的又は質的に欠乏することにより引き起こされる疾患である。血友病Bの原因となる遺伝子変異の大半はFIXの機能異常をもたらすミスセンス変異であるが、その他、欠失及びナンセンス変異も報告されている [5,6]。FIX活性の正常範囲は 50%~150%であり [7]、血漿中凝固因子活性は臨床的表現型と相関することが知られている。したがって、血友病患者の疾患重症度は、内因性血液凝固因子活性に基づき、1%未満は重症、1%~5%は中等症、>5%~40%は軽症と分類される [8,9,10,11]。米国疾病対策予防センター(以下、CDC)の報告では米国の全血友病B患者の重症度の内訳は、重症が 29%、中等症が 36%及び軽症が 35%であるが [12]、これらの割合は報告によって差がある [13,14]。平成 24 年度の血液凝固異常症全国調査での 990 例の日本人血友病B患者のうち、重症度が報告された 464 例では、重症が 57%(262 例)、中等症が 23%(108 例)、軽症が 20%(94 例)であり、526 例の重症度は不明であった [4、15、16、17]。

なお、重症血友病患者は、疫学的観点から血液凝固因子活性 1%未満と定義されるが、臨床試験を目的とした場合には2%以下と定義されている[18、19、20、21]。

血友病は、重篤かつ生命を脅かす疾患である。重症血友病患者の場合、軟部組織や関節の自然 出血又は外傷性出血が頻繁に再発し、関節障害、筋拘縮及び重度の身体障害を引き起こす。また、 関節腫脹、関節痛、筋痛、粘膜出血及び胃腸出血などの症状が認められ、身体的並びに心理社会 的な健康状態、生活の質(以下、QoL)及び経済的負担に対して著しい影響を与えることが報告 されている [15、22、23]。重症血友病患者の場合、関節内出血を繰り返すことによって滑膜に 炎症が起き、頻回に出血を繰り返す標的関節が発生する。重度の合併症としては、死亡又は障害 へつながる中枢神経系出血が知られており [24]、頭蓋内出血は血友病患者における出血死の主 な原因のひとつとなっている [25]。その一方で、中等症血友病B患者(FIX活性が 1%~5%の 患者)では自然出血の発現頻度は大幅に低く、経時的な関節症又は身体障害の発現は重症患者と 比較して少ない。

厚生労働科学エイズ対策研究事業の一環として実施されている "血液凝固異常症の QoL に関

する研究(平成 22 年)"によると、近似平均による血友病 B 患者の年間出血回数は 17.4 回、年間関節内出血回数は 11.2 回と報告されており、標的関節に発展している患者の割合は 66.3%にのぼることが報告されている [23]。年齢別の年間出血回数、年間関節内出血回数及び標的関節をそれぞれ図 1.5.1 - 2、図 1.5.1 - 3 及び図 1.5.1 - 4 に示す。

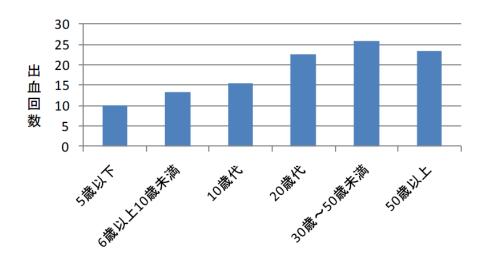


図 1.5.1 - 2 年齢別の年間出血回数(血友病A及び血友病B) 出典 「血液凝固異常症のQOLに関する研究」平成22年度調査報告書 図 1-6

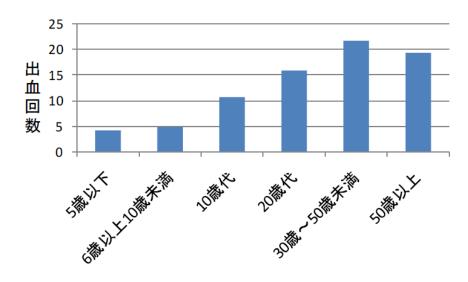


図 1.5.1 - 3 年齢別の年間関節内出血回数(血友病A及び血友病B) 出典 「血液凝固異常症のQOLに関する研究」平成 22 年度調査報告書 図 1-7

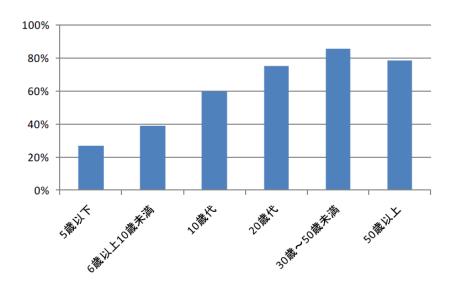
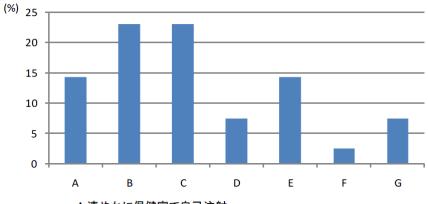


図 1.5.1 - 4 年齢別の標的関節の割合 (血友病A及び血友病B) 出典 「血液凝固異常症のQOLに関する研究」平成 22 年度調査報告書 図 1-9

同研究において、血友病患者における止血管理についても調査が行われている。小児期において学校で出血した場合、速やかに保健室で自己注射が行われているのはわずか 14.3%であり、保護者が学校に注射をしに行く (23.0%)、授業の途中で早退あるいは一旦帰宅し自宅で注射 (23.0%)、授業が終わるまで我慢し帰宅後に自己注射 (14.3%)、授業の途中でかかりつけ医で注射 (7.5%)、授業が終わるまで我慢し帰宅後にかかりつけ医で注射 (2.5%)であることが報告されている (図 1.5.1 - 5 参照)。また、出血による体調不良や治療のため、学校を休まざるを得ない場合があることも報告されている。したがって、小児期における出血エピソード及びその治療にあたっては、速やかに止血が行えない現状があるとともに、速やかに止血するために患者並びに保護者/介護者の日常生活が大きく制限されている。



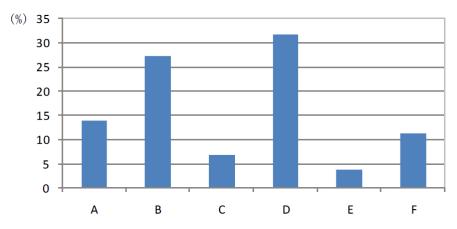
A:速やかに保健室で自己注射

- B:速やかに家族に連絡し、保護者が学校に注射をしに行く
- C:授業の途中で早退あるいは一旦帰宅し自宅で注射
- D:授業の途中でかかりつけの医で注射
- E:授業が終わるまで我慢し帰宅後に自己注射
- F:授業が終わるまで我慢し帰宅後にかかりつけ医で注射
- G:その他

図 1.5.1 - 5 学校で出血した場合の主な止血処置(血友病A及び血友病B)

出典 「血液凝固異常症のQOLに関する研究」平成 22 年度調査報告書 図 5-5

成人期において就業中に出血した場合、速やかに職場の医務室などで自己注射が行われているのは 14.0%であり、会社が終わるまで我慢し帰宅後に自己注射 (31.7%)、速やかに一時帰宅あるいは早退して自己注射 (27.2%)、速やかにかかりつけ医に行き注射 (6.8%)、会社が終わるまで我慢し帰宅後にかかりつけ医で注射 (3.8%)であることが報告されている (図 1.5.1 - 6 参照)。また、血友患者では、就職していない割合が極めて高いことが示唆されており (定年退職及び学生を除いた対象者 480 人のうち、28.0%にあたる 118 人が就職できていない)、その理由の過半数は「身体障害による行動制約」、「全体に体調が悪い」、「出血傾向が強い」という身体的理由であった。したがって、成人期における出血エピソード及びその治療についても、速やかに止血が行えない現状があるとともに、速やかに止血するために患者の就業環境は大きく制限されている。



A: 速やかに職場の医務室などで自己注射をする

B: 速やかに一時帰宅あるいは早退して自己注射をする

C: 速やかにかかりつけ医に注射に行く

D: なるべく会社が終わるまで我慢し、帰宅後に自己注射

E: なるべく会社が終わるまで我慢し、帰宅後にかかりつけ医で注射

F: その他

図 1.5.1 - 6 仕事中に出血した場合の主な止血処置(血友病A及び血友病B)

出典 「血液凝固異常症のQOLに関する研究」平成 22 年度調査報告書 図 6-3

#### 1.3.2 血友病Bの治療

#### 1.3.2.1 血友病B治療の変遷

歴史的に、血友病 B 患者の治療には、血液媒介病原体による感染リスクが非常に高いプール血 漿由来の凝固因子製剤を用いて行われていた。肝炎ウイルスは血液製剤を介して感染することが 多く、中でも血友病患者での肝炎ウイルスの感染率は高かった。加えて、1985 年以前は米国及 び西ヨーロッパにおいて血友病患者のうち 50%を超える患者にヒト免疫不全ウイルス(以下、 HIV)の感染が認められ、国内でも同様の問題が生じていた。血漿由来凝固因子製剤のウイルス 不活化処理が行われるようになって以降、血液媒介病原体による感染リスクは劇的に減少した。 さらに、1997 年以降使用されるようになった rFIX 製剤(ノナコグアルファ:日本では 2009 年に 承認)では、このような血液媒介病原体による感染リスクは極めて低い。

凝固因子製剤の市販開始以降、先進国では、血友病患者の平均余命が平均的な男性とほぼ同程度にまで延長した(ただし、エイズの蔓延により平均余命の著しい短縮が見られた 1980 年代から 1990 年代を除く) [26、27、28]。米国及び欧州での最近の血友病B患者のHIV感染率は地域によって 5%~15%と幅があり、C型肝炎ウイルス(以下、HCV)陽性率は約 40%と推定されている [12、13、14、29]。HIV又はHCV陽性の血友病患者は主に成人患者である [29]。先に述べた国内で実施された平成 24 年度の血液凝固異常症全国調査では、血友病Bを有する生存患者990 例のうち 171 例(17.3%)がHIV感染例と報告されており、海外と同様にHIV感染例は主に成人患者である [4]。近年、血友病患者の平均余命の延長に伴い、癌や心血管系疾患などの加齢

に伴う疾患の併発が認められ始めているが [30、31]、HIV及びHCVの血友病患者での罹患率は依然として高く、死亡の主要な原因となっている。

血友病の治療は、臨床的に明らかにわかる出血に対する止血を目的とした凝固因子の補充療法が一般的と考えられていた。しかしながら、多くの中等症(FIX活性が 1%~5%)血友病患者では、より軽度の臨床的表現型が認められること及び関節の状態がより良好であることが判明したこと [32] をきっかけに、重症血友病患者での出血性関節症の頻度や関節障害の発現に対する凝固因子製剤の定期補充療法による効果が検討されるようになった [33]。臨床試験では定期補充療法が幅広く採用され、血友病の治療法が大きく進歩した [33、34、35]。これらの臨床試験のほとんどは血友病A患者を対象に行われたものであったが、先進国では定期補充療法は血友病Aと血友病Bの双方に対する標準的治療法と考えられており、WFHと米国血友病財団の医学科学諮問委員会(以下、MASAC)により推奨される治療法である。急性出血の補充療法では出血エピソードが高頻度に見られ、その回数は文献により差はあるものの、1年あたり約20件といわれている。一方、定期補充療法を受けている血友病B患者では、1年あたりの自然出血エピソード回数は少なく、3~4件と報告されている [18、36、37]。年間出血率は、二次予防を受けている、年間出血率上昇の原因となる関節内出血を有する年長小児患者又は成人患者よりも、一次予防を受けている小児患者で低い傾向にある [34]。

#### 1.3.2.2 血友病B治療の現状及びFIX製剤の補充療法

#### 1.3.2.2.1 血友病B治療の現状

現在、血友病Bに対する有効な根治的治療法は存在しない。遺伝子療法などの革新的な治療法が開発段階にあるものの、現行の治療は、血漿由来FIX製剤(以下、pdFIX製剤)又はrFIX製剤による補充療法が主となっている。現在使用されているpdFIX製剤とrFIX製剤は、同様の有効性及び安全性プロファイルを有している。米国で 1997 年に、国内で 2009 年に承認されたrFIX製剤であるノナコグアルファは、血液媒介病原体による感染リスクが極めて低いが、平均消失半減期が18~22 時間と短く、pdFIX製剤と比較して生体内回収率が変動的かつ低い製剤である[18, 38, 39, 40]。rFIX製剤であるノナコグアルファについて、薬物動態(以下、PK)、有効性及び安全性の概要を表 1.5.1 - 1 に示した。

現在、血友病患者にとって最も重篤な治療関連の有害事象(以下、AE)は、一般的にインヒビターと呼ばれる中和抗体の発生である。FIXに対するインヒビター発生が疑われる臨床的徴候としては、出血エピソードの重症度悪化や凝固因子製剤の通常用量での出血コントロール不可などが挙げられる。さらに、外因性FIXに対するインヒビター発生は、アナフィラキシーを含む様々な程度のアレルギー反応を伴う[41、42]。

インヒビター発生とは無関係なアナフィラキシー及び重度の過敏症反応もまた、FIX 製剤などの外因性タンパクの静脈内投与により引き起こされる有害事象として知られている [42]。これらは、凝固因子タンパクそのもの又は製造過程で使用した細胞由来の微量残留動物タンパク(ハ

ムスタータンパクなど)に反応して発現する。

動脈及び静脈で見られる血栓塞栓性事象も同様に懸念されるAEである。血友病B患者で報告されている動脈及び静脈系の事象で最も多く特定された誘発因子は、外科治療、プロトロンビン複合体濃縮製剤(以下、PCC)の使用、活性化凝固因子製剤[rFVIIa又はファイバ(FVIIa、血液凝固第II因子、FIX及び血液凝固第X因子含有製剤)]の使用であった[43,44]。pdFIX製剤及びPCCに含まれる第IXa因子成分が血栓形成と関連していることが*in vitro*及び*in vivo*試験で確認され、高純度のpdFIX製剤及びrFIX製剤が使用されるようになったところ、本リスクが大幅に減少した[45,46,47]。

若年患者や静脈穿刺が難しい患者では、FIX製剤を用いた治療の際、中心静脈穿刺器具(以下、CVAD)の埋め込みが必要になることが多いが、CVADは高頻度に感染症(0.14~4.3 件/1000 患者日)及び血栓事象(18%~81%)が発現する[48]。

表 1.5.1 - 1 国内で承認されているFIX製剤の薬物動態(PK)、有効性及び安全性の概要

一般的名称		ノナコグアルファ (遺伝子組 換え)	乾燥濃縮人血液凝固第IX因子	乾燥濃縮人血液凝固第IX因子	乾燥人血液凝固第IX因子複合 体
製品名		ベネフィクス®	ノバクト®M	クリスマシン®M	PPSB®-HT
効能又は効果		血友病 B (先天性血液凝固第 IX因子欠乏症) 患者における 出血傾向の抑制	血液凝固第IX因子欠乏患者の 出血傾向を抑制する。	血液凝固第IX因子欠乏患者の 出血傾向を抑制する。	血液凝固第IX因子欠乏患者の 出血傾向を抑制する。
PK (日本人に対する	消失半減期(時間)	20.2 ± 6.8 (平均値±標準偏差)	24.0(平均値)	20.3	8.2 及び 20.3 (それぞれ第 I 相 及び第 II 相血中半減期)
初回投与時)	生体内回収率(%)	28.1 ± 4.7 (平均値±標準偏差)	52.7(平均値)	$69.0 \pm 20.1$	64.8(平均値)
	血液凝固第 IX 因子活性の上昇値 <sup>1</sup> [(IU/dL)/(IU/kg)]	$0.62 \pm 0.11$	該当情報なし	該当情報なし	該当情報なし
有効性	1回の投与で止血できた割合	73.50%	該当情報なし	該当情報なし	該当情報なし
(国内臨床試験)	治療的投与に対する反応が 著効又は有効であった割合	関節内出血:92.6% 軟部組織/筋肉内出血: 77.5%	関節出血:99.3% 皮下・筋肉内出血、鼻出血、 歯肉・口腔内出血、血尿、外 傷・その他:100.0%	関節出血:90.9% 皮下・筋肉内出血:96.8% 鼻出血:100.0% 血尿:50.0% 外傷・その他:100.0% 手術・抜歯:100.0% 複数部位出血:100.0%	303 件(出血部位:足関節 95件、肘関節 59件、膝関節 19件、筋肉 64件等)に対し94.4%
安全性 (国内及び海外 臨床試験)	インヒビター発生/アレルギー反応	国内臨床試験ではいずれも報告なし 海外臨床試験ではいずれも報告あり	該当情報なし	該当情報なし	該当情報なし
	副作用	発現率:20.2%(43/213 例) 主な副作用:頭痛(5.2%)、 注射部位反応(4.2%)、浮動 性めまい、発疹、蕁麻疹(各 3.3%)、注射部位疼痛、嘔気 (各 2.3%) (国内臨床試験では副作用報 告なし)	発現率: 0.0% (0/24 例)	発現率: 0.0% (0/27 例)	発現率: 4.5% (2/44 例) 血管痛 1 件、発汗 1 件

出典 ベネフィクス<sup>®</sup> 添付文書及び 医薬品インタビューフォーム、ノバクト<sup>®</sup>M 添付文書及び 医薬品インタビューフォーム、クリスマシン<sup>®</sup>M 添付文書及び 医薬品インタビューフォーム、PPSB<sup>®</sup>-HT 添付文書及び 医薬品インタビューフォーム

#### 1.3.2.2.2 血友病B治療におけるFIX製剤の補充療法

#### 定期補充療法

FIX製剤による定期補充療法は様々であり、幅広く受け入れられている特定のレジメンは存在しない。血友病Aと血友病Bの両方に対する多種多様な定期補充療法レジメンが時代と共に改良されてきており、1%以上のFIX活性レベルの維持を目標として患者ごとのPKに基づいて調節するレジメンや、破綻性出血に基づいて調整するレジメンなどがある。これらのレジメンは全て、現在使用されている短時間作用型凝固因子製剤を用いた 1 週間あたり  $2\sim3$  回の静脈内投与を必要とする治療法である。WFH及びMASACは、幼少期に定期補充療法を開始し、関節出血を最大限に予防するために各投与間のFIXのトラフ値を 1%超に維持することを推奨しており、これは研究データにより一貫して裏付けられている [34、35、49、50、51、52]。国内においては、定期補充療法に関する一般的なガイドラインは存在しないものの、海外同様、1 週間あたり  $2\sim3$  回投与の定期補充療法が行われている [11、53]。

#### 急性出血の補充療法

急性出血の補充療法について、血友病 B 患者に対する現行の FIX 製剤における至適投与方法を検討した明確な臨床試験成績はなく、臨床的コンセンサスに基づいた治療レジメンが使われている。

初期治療及びフォローアップ治療に対する現行のガイドラインは、臨床状態(出血エピソードの種類、部位及び重症度)、患者のベースラインの凝固因子レベル、FIX活性のPK(データが得られている場合)、インヒビター発生状態及び地域経済状況を踏まえた、出血コントロールに十分と考えられる目標血漿中FIX活性を得るためのFIX製剤の必要投与量を設定している [52]。一般に、推奨されている目標FIX活性は30%~100%である [52,54,55]。治療期間は、治療に対する臨床反応、出血の危機的特性(鼻出血か頭蓋内出血か)、再出血及び微量出血と関連のあるリスクなど、多くの因子によって変動する。国内においても、海外同様、臨床的コンセンサスに基づいた治療ガイドラインが日本血栓止血学会により公開されている [56]。出血性関節症に対する最近の治療傾向として、臨床反応とは関係なくフォローアップ治療を行い、想定される無症候性再出血(微量出血)を治療することによって、滑膜炎、軟骨破壊、慢性関節障害を引き起こす関節内炎症反応を予防している [34,57]。

#### 周術期の補充療法

周術期の補充療法について、至適用量及び至適投与期間を検討した明確な比較対照試験はなく、統一された標準的治療法は存在しない。専門家による臨床的コンセンサスに基づいた治療プロトコールでは、一般に術前の目標血漿中FIX活性、術後の最小トラフ値及び治療期間に関して設定されている。大手術の場合、FIX活性の術中目標値は通常 80%~120%とし、手術当日は 50%~100%、術後 1~3 日後は 50%超~60%、その後の術後 2 週後までの間は 20%超~50%にそれぞれ維持することを目標とする [52]。これら目標範囲のFIX活性を維持するため、多くの医療機関

で持続投与が行われている。国内においても、海外同様、臨床的コンセンサスに基づいた治療ガイドラインが日本血栓止血学会により公開されている[56,58]。

#### 1.3.2.3 血友病B治療におけるアンメットメディカルニーズ

#### 定期補充療法

FIX製剤による定期補充療法は、転帰を改善させるとのエビデンスに基づき、世界中の多くの 地域で血友病Bの標準的治療法として推奨されているが、現在国内で血友病Bに対する定期補充 療法が正式に承認された薬剤はない。特に関節障害発生前から開始する一次定期補充療法は、急 性出血の補充療法では防止することのできなかった関節障害の発症・進展の阻止、重症出血の回 避など、"適切に実施されることにより"治癒に匹敵するQoLをもたらす治療法である[53]。た だし、一次定期補充療法を実践するにあたって最も苦労するのは血管確保である。現在、定期補 充療法の開始時期は 2 歳前後であるが、患者本人が自己注射を開始するのは 10 歳頃である [59、60]。したがって、患者本人が自己注射を開始するまでの間は、病院へ通院し医師・看護師 による注射を受けるか、保護者による注射を受ける必要がある (年齢別の家庭治療の施行率は2) 歳未満:30.7%、2歳以上6歳未満:51.5%、6歳以上10歳未満:81.8%、10歳以上20歳未満: 87.3%、20歳以上:81.7%であることが報告されている。図1.5.1-7参照) [23]。血管確保の難し い乳幼児に対していきなり家庭治療を導入することは難しく、まずは医師による失敗の少ない注 射で経過し、注射の施行者を医師から看護師、保護者/介護者へ段階的に移行することが一般的 である(国内における 6歳未満の患児では、約半数が家庭治療を行っておらず、頻回な通院にて 注射を受けている現状が報告されている)[23、59、60]。定期補充療法は、家庭治療(在宅自 己注射) が"適切に"行われると患者及び保護者/介護者のQoLは極めて高まるが、自宅から遠い 病院へ通院して行う場合では逆にQoLの低下をもたらすことがあり、定期補充療法を継続できな い要因の一つとなりうる(図1.5.1-8参照)[15、53]。

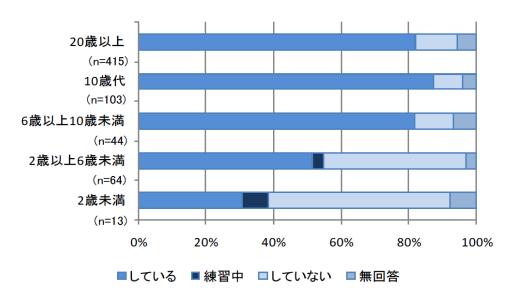
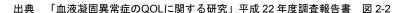
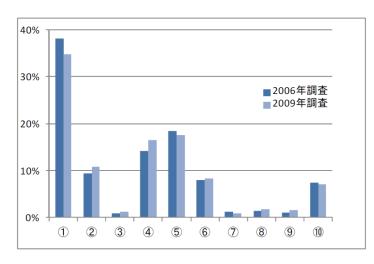


図 1.5.1 - 7 年齢別の在宅自己注射施行率(血友病A及び血友病B)





- ①:注射の失敗
- ②:こどもが注射を嫌がった
- ③:家族の協力が得られなかった
- ④:病院への通院が大変であった
- ⑤:注射をする時間帯の朝は多忙
- ⑥:ついつい忘れること
- ⑦:早期に始めたかったが担当医 に反対された
- ⑧:インヒビターが発生した
- ⑨:留置カテーテルのトラブル (感染、出血、血栓)
- ⑩: その他

図 1.5.1 - 8 定期補充療法の開始時や継続時に困ったこと(血友病A及び血友病B)

出典 「血液凝固異常症のQOLに関する研究」平成 23 年度調査報告書 図 1-16

定期補充療法の有益性は広く知られているが、現在使用されているFIX製剤では、消失半減期が約18時間と比較的短いため、1週間に最大3回の反復静脈内投与が必要となる負担の大きい投与レジメンである[61]。このような治療上の負担が、定期補充療法に対する患者の受容性の低下及び投与遵守率の低下につながっており[62,63]、国内における実施率はいまだ36%である[4]。厚生労働科学エイズ対策研究事業の一環として実施されている"血液凝固異常症のQoLに関する研究"において、「頻回の静脈注射」、「出血」及び「関節障害」などが血友病患者のQoLを低下させる主な要因であることが明らかとなっており、長時間作用型製剤による定期補充療法が開発されれば、国内における血友病患者のQoL向上に大きく貢献することが報告されている「4,23,53」。

また、定期補充療法では静脈内投与が頻回に必要となるため、一部の患者では中心静脈カテー

テル (ポート)を使用した投与が行われている。投与回数が減ると、これらの機器への依存が低くなり、これらの機器の使用に起因するリスク (感染症、血栓塞栓性事象など)を低下させると考えられる [48]。 さらに、静脈内投与の回数が減少することは、既に定期補充療法を行っている患者を含めて、治療上の負担を軽減し、QoLの改善につながると考えられる [2]。また、消失半減期が長い製剤は、出血事象のリスクが増大する可能性のあるFIX活性が閾値 (1%~2%)未満となる時間を短縮させることができる [64]。

したがって、必要投与回数の少ない FIX 製剤は、定期補充療法が実施されない背景要因となっている多くの問題に対処することができ、患者の投与遵守の観点のみでなく、肉体的・精神的な患者負担の観点から有益な治療法になり得ると考えられる。

#### 急性出血の補充療法

急性出血の補充療法の場合、既存製剤では、急性出血エピソードの治療や罹患部位の再出血又は無症候性関節内微量出血の予防を行うために頻回な投与が必要となる [34]。消失半減期が長い FIX 製剤を用いると、1回の投与で、急性出血エピソードの治療と同時に、再出血及び微量出血に対してより長期的な予防が行える可能性がある。

#### 周術期の補充療法

周術期の補充療法の場合、術後の凝固因子製剤の投与量及び投与頻度は、使用する製剤の消失 半減期と直接的に関連している。消失半減期が長い FIX 製剤を用いると、循環血液中の FIX 活性 をより安定して維持することが出来、患者の治療への負担や持続投与への依存度が減少すると考 えられる。

#### 安全性上の懸念

既存のFIX製剤の忍容性はおおむね良好であるが、治療と関連した安全性上の懸念として、インヒビター(中和抗体)発生、アレルギー反応、アナフィラキシー反応、血栓形成などの問題が依然として存在している。血友病の治療時に見られる合併症のうち、最も重篤なものはインヒビターの発生である。FIX欠乏患者の場合、インヒビターの発生は、FIXに対するアレルギー反応やアナフィラキシー反応の発現につながる可能性があり、以降の出血エピソードの治療や免疫寛容導入療法を複雑化する [41,65]。また、pdFIX製剤及びrFIX製剤共に、活性化FIX(以下、FIXa)と関連して発現すると考えられている血栓性合併症の可能性が依然として懸念されている [45,46,47,66]。in vitro試験のデータから、rFIXFcのFIXa濃度は、ノナコグアルファと比較して約10倍低いことが示唆されている [45,66]。また、ウサギWesslerうっ血モデルでrFIXFcの血栓形成能をノナコグアルファ及び第IX因子複合体製剤(Profilnine® SD)と比較検討したところ、rFIXFcの血栓形成リスクは低いことが示された(第26.6.8.1 項)。したがって、これらのデータによりrFIXFcは血栓形成リスクの低い有効な治療法となり得ることが示唆されている。

以上より、長い消失半減期、低い免疫原性及び低い血栓形成能を有する FIX 製剤は、ほかの既

存療法と比較して、安全性プロファイルを改善する可能性を提供すると共に、出血抑制効果を延長することにより治療上の患者負担を軽減する、非常に有益な血友病治療法に成り得ると考えられる。

#### 1.4 rFIXFcの臨床開発計画の概要

#### 1.4.1 臨床開発の経緯

臨床開発計画は、米国の食品医薬品局(以下、FDA)、欧州連合(以下、EU)のヒト用医薬品委員会(以下、CHMP)、日本の医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)からの助言及び欧州医薬品庁(以下、EMA)の遺伝子組換え及びヒト血漿由来FIX製剤の臨床研究に関するガイドライン [67] に従って、立案された。

単 年 ■ 月 ■ 日に 998HB102 試験への日本人患者の参加についての助言を得るため、医薬品前期第 2 相試験開始前相談 ( ) が実施され、 ■ 年 ■ 月 ■ 日に治験届が提出された。

rFIXFc の PK、安全性、有効性に関するデータは、血友病 B 患者を対象として実施した、これら完了した 2 つの臨床試験より得た。第 3 相試験は、血友病 B 患者を対象とした臨床試験としては最大規模の試験であり、17 ヵ国 50 施設から 123 例の患者が登録された。さらに、現在 2 つの臨床試験が実施中であり、これらの治験で 12 歳未満の治療歴のある患者(以下、PTP)の安全性、PK 及び有効性データ(9HB02PED 試験)並びに小児及び成人患者の長期データ(9HB01EXT 試験)を継続して収集している。

#### 完了した治験:

- SYN-FIXFc-0007-01 試験は、多施設共同、非盲検、用量漸増、安全性評価、第 1/2a 相試験であり、重症血友病 B (内因性 FIX が 2%以下)の PTP 14 例を対象として、rFIXFc 単回投与時の安全性及び PK を評価した。本治験では、18 歳以上で、曝露日数として 150 日以上の FIX 製剤の投与歴を有する患者を組み入れた。本治験の結果は、臨床薬理試験(第 2.7.2 項)及び個々の試験のまとめ(第 2.7.6 項)に要約した。
- 998HB102 試験は、国際、多施設共同、非盲検、第 3 相試験であり、曝露日数として 100 日以上の FIX 製剤の投与歴を有する 12 歳以上の重症血友病 B (内因性 FIX が 2%以下)の PTP 123 例を対象として、rFIXFc の安全性、PK 及び有効性を評価した。本治験では、週 1 回の固定投与間隔の定期補充療法又は個別に投与間隔を調整する定期補充療法と、急性出血の補充療法との間で、年間出血エピソード回数を比較検討した。さらに、手術中及び周術期にわたる、rFIXFc による止血効果も評価した。

#### 実施中の治験:

- 9HB02PED 試験は、多施設共同、非盲検試験であり、曝露日数として 50 日以上の FIX 製剤の投与歴を有する 12 歳未満の重症血友病 B (内因性 FIX が 2%以下) の小児 PTP を対象として、rFIXFc の安全性、PK 及び有効性を評価する。本治験では、曝露日数が 50 日以上で、かつ治験前の FIX 製剤投与時及び rFIXFc 投与時の十分な PK データを評価できる 20 例以上 (6歳未満:10例、6~12歳未満:10例) の被験者の組入れを予定している。
- 9HB01EXT 試験は、第 3 相試験(998HB102 試験)及び小児試験(9HB02PED 試験)に続く、多施設共同、非盲検、長期継続試験であり、血友病 B の PTP を対象とし、rFIXFc を用いて定期補充療法及び急性出血の補充療法の長期安全性を評価する。

第 1/2a相試験の結果、rFIXFcの忍容性は良好であり、消失半減期がノナコグアルファ [68] と比較して約 3 倍長いことが示された。また、インヒビター及び抗rFIXFc抗体は、いずれも認められなかった。これらの結果は、より長い投与間隔で使用できる血友病Bに対する治療法としてrFIXFcの更なる開発を裏付けるものであり、第 3 相試験の開始用量は、第 1/2a相試験から得られたPKデータを元に設定された。

第3相試験の実施にあたり、各国の規制当局から得た助言を、有効性主要評価項目の選択、インヒビターのリスク評価、承認申請データとして必要な大手術の件数及び PK 評価などの治験デザインに反映した。また、FDA の助言に従い、インヒビター発生率の 95%信頼区間上限が10.65%未満となるデータを得るに十分な被験者数及び曝露期間を設定した(第1.13.2項)。

第 1/2a 相試験と第 3 相試験から得られた PK データについては、結果を統合し、ポピュレーション PK 解析を行った。単回投与試験である第 1/2a 相試験では有効性データを収集していないため、有効性については統合解析を行っていない。また、安全性については、これら 2 試験の結果を統合しても安全性の推定精度及び感度の上昇は見られないと考えられたため、統合解析は行わず各試験の結果を個別に要約することとした。

これら臨床開発計画を通じた rFIXFc の PK、安全性及び有効性の包括的評価により、「血友病B (先天性血液凝固第 IX 因子欠乏症) 患者における出血傾向の抑制」に対する rFIXFc の承認申請を裏付ける結果が得られた。

なお、2013 年 8 月時点において rFIXFc が承認又は販売されている国はない。rFIXFc は欧州では 2007 年 6 月 8 日に、米国では 2008 年 10 月 30 日にオーファンドラッグ指定を受けている。

#### 1.4.2 本申請における臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージを表 1.5.1 - 2に示した。前項に示した 2 つの完了した臨床試験を、本申請の評価資料として用いた。現在進行中の 2 試験 (9HB01EXT 試験及び 9HB02PED 試験) から得られた安全性データを及び 12 歳未満の治療歴のある血友病 B 患者を対象とした進行中の海外臨床試験 (9HB02PED 試験) から得られた PK データをいずれも参考資料として示した。本申請資料に用いた全ての臨床試験は、医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP) 及びヘルシンキ宣言の下に実施した。

表 1.5.1 - 2 臨床データパッケージ

資料区分			日本人データを含む治験	海外で実施された治験
評価資料	fi資料 薬物動態 単回投与			多施設共同、漸増投与法による単 回投与、第 1/2a 相、オープン試験 (SYN-FIXFc-0007-01 試験)
		反復投与	多施設国際共同、4 群、第 3 相、 オープン試験(998HB102 試験)	
	有効性 安全性		多施設国際共同、4群、第3相、 オープン試験(998HB102試験)	
			多施設国際共同、4 群、第 3 相、 オープン試験(998HB102 試験)	多施設共同、漸増投与法による単 回投与、第 1/2a 相、オープン試験 (SYN-FIXFc-0007-01 試験)
参考資料	薬物動態	<b>文復投与</b>		12歳未満の治療歴のある重症血友 病 B 患者を対象とした多施設共 同、オープン試験(9HB02PED 試 験) <sup>a</sup>
	安全性		多施設共同、非盲検、継続投与試験 (9HB01EXT 試験) b: 120 日安全性報告のみ	12歳未満の治療歴のある重症血友 病 B 患者を対象とした多施設共 同、オープン試験(9HB02PED 試 験) <sup>a</sup>

a 9HB02PED 試験(現在進行中)では本剤の安全性及び有効性についても評価する(結果はまだ得られていない)

#### 2. rFIXFcの臨床的位置付け

#### 2.1 ベネフィットとリスク

rFIXFc 開発計画は包括的かつ rFIXFc の血友病 B 患者に対する治療選択肢としての承認申請を裏付けるものであった。rFIXFc の承認申請を裏付ける主要な有効性及び安全性データは、規制当局からの助言及び評価に従ってデザインされた多施設共同国際第 3 相試験(998HB102 試験)から得た。本治験は、GCP に従って実施した。本治験で用いた評価項目は、血友病 B 患者にとって臨床的に重要で意義のある項目かつ承認申請を目的とした臨床試験における適切な項目として設定された。本治験の対象集団は、一般的な重症血友病 B 患者集団を代表する患者集団であり、また十分な症例数が確保されたことから、インヒビター発生リスクや、よく見られる AE を適切に評価することが可能であった。

第3相試験は、血友病 B 患者を対象とした臨床試験として最大規模の試験であり、重症血友病 B 患者が 17ヵ国 50 施設で 123 例登録された。本治験では、全ての被験者から検体を採取した広範な PK 評価を実施し、至適用量及び至適投与期間についての頑健なデータベースを得た。本治験の結果、rFIXFc の忍容性は良好であり、急性出血の補充療法における有効性が示されるとともに、週 1 回の固定投与間隔又は個別に調整した投与間隔のいずれの定期補充療法においても有効性が確認された。さらに、外科治療時のデータから、術中及び術後の止血及び止血維持に対する rFIXFc の有効性も確認された。以下に、全般的なベネフィットとリスクを要約する。

#### 血友病 B

- 凝固因子補充療法は、現在血友病 B に対する標準的治療法である。 エビデンス:
  - ✓ 血友病 B は、重篤かつ生命を脅かす希少疾病であり、FIX の遺伝子欠損により再発性の自然出血及び外傷性出血を引き起こす。その結果、関節症による著しい障害の発現や、重度の体内又は脳内出血による死亡につながることがある。全世界で約 25,000 人の患者が重症血友病 B に罹患しているといわれている [国内では平成 24 年度の血液凝固異常症全国調査により、990 人 (男性:977 人、女性:13 人)の血友病 B 患者が確認されている]
  - ✓ 血漿由来 FIX 製剤及び rFIX 製剤を用いた治療は、血友病 B に対する標準的治療法とされている。

#### 不確定要素:

✓ 血友病 A を有する小児患者に対しては、遺伝子組換え第 VIII 因子製剤を用いた定期補 充療法を行った際に、関節症状の転帰が改善することが示されているが、血友病 B 患者 に対する定期補充療法時の関節症状の転帰について検討した試験はない。

#### アンメットメディカルニーズ

- 長時間作用型 FIX 補充療法に対する高いアンメットニーズがある。
- 長時間作用型 FIX 製剤により投与回数が減少することは、定期補充療法の実施率の上昇につながり、最終的に患者の健康転帰(ヘルスアウトカム)の改善につながると考えられる。 エビデンス:
  - ✓ 血友病 B に対する既存の rFIX 補充療法であるノナコグアルファの消失半減期は、20.2 時間である。
  - ✓ 多くの先進国では、定期補充療法は、出血エピソード回数の減少及び転帰の改善を目的とした標準的治療法と考えられている。しかしながら、既存の FIX 製剤は、消失半減期が比較的短いため、1 週間に最大 3 回の反復静脈内投与が必要となる負担の大きな投与レジメンである [61]。このような治療上の負担は、定期補充療法に対する患者の受容性の低下及び投与遵守率の低下につながっており、国内における定期補充療法の実施率はいまだ 36%である [4]。厚生労働科学エイズ対策研究事業の一環として実施されている"血液凝固異常症の QoL に関する研究"において、「頻回の静脈注射」、「出血」及び「関節障害」などが血友病患者の QoL を低下させる主な要因であることが明らかとなっており、長時間作用型製剤による定期補充療法が開発されれば、国内における血友病患者の QoL 向上に大きく貢献することが報告されている [4,23,53]。
  - ✓ 頻回に静脈内投与が必要であることから、定期補充療法のために中心静脈カテーテル (ポート)を使用する患者もいるが、これらの機器の使用には特有のリスク(感染症、 血栓塞栓性事象など)がある。
  - ✓ 急性出血に対する治療で使用されている既存の凝固因子製剤の消失半減期は短く、無症候性関節内再出血(微出血)を予防するために、急性出血に対する反復投与を繰り返し行う必要がある。なお、再発性の関節内出血は、関節破壊の進行につながるおそれがある。
  - ✓ 外科治療時には、既存の消失半減期の短い製剤では、目標とする FIX 活性値を維持する ための持続投与が必要とされている。
  - ✓ インヒビター(中和抗体)の発生により、有効性が減退する上に、アナフィラキシーなどの rFIX 製剤に対するアレルギー反応の発現につながるおそれがある。
  - ✓ アナフィラキシーなどのアレルギー反応は、製造時に使用した細胞由来の微量残留動物 タンパク (ハムスタータンパク) に起因している可能性がある。
  - ✓ 既存の rFIX 製剤は、活性化 FIX の濃度に依存した血栓形成リスクを有する。

#### ベネフィット

- rFIXFc は、ノナコグアルファより 2.43 倍長い消失半減期を有する。
- rFIXFc は、血友病 B 患者に対する急性出血の補充療法、定期補充療法、周術期の補充療法 として有効である。

エビデンス:

- ✓ rFIXFc は、ノナコグアルファとの直接比較により、2.43 倍長い消失半減期を有する薬剤である(ノナコグアルファ:33.8 時間、rFIXFc:82.1 時間、998HB102 試験)。
- ✓ rFIXFc は、急性出血の補充療法として有効であり、90%超の急性出血が単回投与で止血 管理可能であった。
- ✓ rFIXFc は、2 種類の定期補充療法レジメン(週 1 回の固定投与間隔レジメン又は個別に 投与間隔を調整するレジメン)のいずれに有効であり、急性出血の補充療法と比較して 80%超の年間出血エピソード回数の減少が認められた。
- ✓ 定期補充療法は、50 IU/kg を投与開始用量とした週 1 回投与又は 100 IU/kg を投与開始 用量とした 10~14 日間隔投与で実施可能であった。
- ✓ 既存の FIX 製剤による定期補充療法又は急性出血の補充療法から、rFIXFc による定期 補充療法に切り替えた被験者では、QoL の改善が見られた。
- ✓ rFIXFc を用いた 2 種類の定期補充療法に対する投与遵守率は極めて高かった。
- ✓ rFIXFc は、周術期の補充療法として有効であり、全ての大手術で"excellent"又は "good"と評価される止血効果が認められた。

#### リスク

- 血友病 B 患者において、rFIXFc を用いた治療を制限するような特別なリスクは認められていない。
- 発現が稀な有害事象に関するリスクについては、市販後調査で更なる観察を行う必要がある。エビデンス:
  - ✓ rFIXFc の安全性データベースには、12 歳以上の重症血友病 B 患者 130 例以上の情報が含まれている。対象とする患者集団の規模を考えると、本安全性データベースは大規模なものと考えられ、インヒビター発生のリスク及びよく見られる AE の評価を行うのに十分な曝露情報及び評価に関する情報が含まれている。
  - ✓ rFIXFc に対するインヒビター発生が見られた被験者はなかった。rFIXFc を曝露日数として 50 日以上投与した後のインヒビター発生を 55 例の被験者で検査したところ、95%信頼区間上限は 6.49%であり、血友病 B に対する新規治療薬のインヒビター発生の評価要件を上回る結果が得られた。
  - ✓ よく見られた AE は血友病患者で発現が予測される事象と一致していた。
  - ✓ 副作用は軽度で管理可能であり、治療自体に制限を与えるものではなかった。
  - ✓ 重度のアレルギー反応又は血栓塞栓性事象の発現は見られなかった。
  - ✓ rFIXFc と関連のある重篤な有害事象の報告は1件のみであり、血尿を有する被験者で、 尿管内に血管性血栓ではない血塊が出来たことに起因する閉塞性尿路疾患が発現した。 本事象は、血友病治療の合併症として知られている事象である。
  - ✓ rFIXFc はノナコグアルファと比較して活性化 FIX が約 10 倍低く、血栓形成作用は低い ことが動物試験で示唆された。
  - ✓ rFIXFc の安全性は評価対象となった患者全体で一致した結果が得られており、年齢、地

理的要因、BMI、HCV 又は HIV の合併の有無によらず同様であった。

#### 不確定要素:

- ✓ 1年以上長期投与した際の安全性については十分解明されていない。
- ✓ 12歳未満の小児に対する安全性データは限られている。
- ✓ インヒビター発生リスクが高い前治療歴のない患者(以下、PUP)でのインヒビター発生については検討されていない。
- ✓ rFIXFc のインヒビター発生リスクが、ほかの既存療法と比較して低いかどうかは不明である。
- ✓ 非臨床試験で得られた、血栓形成リスクがより低いとの結果が、実臨床でのベネフィットにつながるかどうかは不明である。
- ✓ 動物由来のタンパクを含まない rFIXFc が、重度のアレルギー反応のリスクの低減につ ながるかどうかは不明である。

#### リスクマネジメント

- 以下の治験を実施中又は計画中である。
  - ✓ 長期安全性及び有効性確認試験(9HB01EXT 試験、国内外で実施中)
  - ✓ 12 歳未満の小児 PIP を対象とした試験 (9HB02PED 試験、海外で実施中)
  - ✓ 試験 (海外で計画中)

国内において一定期間、全例を対象とした市販後調査を実施する予定である。日本人における 長期データ及び小児データ、並びに重度のアレルギー反応、アナフィラキシー、血栓事象及びイ ンヒビター発生などの稀な副作用の実臨床での発現可能性について、市販後調査により得られた 所見に基づき評価する予定である。

#### 2.2 rFIXFcの臨床的位置付け

現在、血友病 B に対する有効な根治的治療法(遺伝子治療など)は存在せず、FIX 製剤による補充療法(定期補充療法、急性出血の補充療法、周術期の補充療法)が標準的治療法である。しかしながら、既存の治療法(消失半減期の短い FIX 製剤)には大きなアンメットメディカルニーズが存在し、長い消失半減期、低い免疫原性及び低い血栓形成能を有する新規 FIX 製剤への開発ニーズは大きい。

日本を含む国際共同第3相試験(998HB102試験)の結果から、rFIXFcは、既存のrFIX製剤であるノナコグアルファとの直接比較により、2.43 倍の消失半減期延長が確認された。また、rFIXFcは、急性出血の補充療法、定期補充療法、周術期の補充療法のいずれの投与方法においても有効であった(急性出血の補充療法:90%超の急性出血が単回投与で止血管理可能であった。定期補充療法:1~2週間に1回の定期補充療法により、急性出血の補充療法と比較して80%超の年間出血エピソード回数の減少が認められた。周術期の補充療法:全ての大手術において"excellent"又は"good"と評価される止血効果が得られた)。

長時間作用型 rFIXFc を用いた定期補充療法では、既存の薬剤を用いた定期補充療法又は急性 出血の補充療法からの切り替えにより、QoLの改善が確認されている。

rFIXFc の忍容性は良好であり、インヒビター発生率は 0% (95%信頼区間:0%~6.49%) であり、アナフィラキシー及び血栓症のいずれの発現も認められず、安全性上の重大な問題は認められていない。

したがって、rFIXFc は忍容性良好な長時間作用型製剤として、定期補充療法に対する患者の受容性を上昇させるとともに、急性出血時の無症候性又は症候性再出血の予防効果によって再治療の必要性を最小限に抑えることができる。

以上より、rFIXFc の総合的なベネフィット・リスクプロファイルは、血友病 B (先天性血液凝固第 IX 因子欠乏症) 患者における出血傾向の抑制を目的とした使用において好ましいものであると考えられる。rFIXFc は、消失半減期が短い既存の治療薬と比較して大きな利点を有し、現行の治療法に対するアンメットメディカルニーズを満たすと同時に、肉体的・精神的な患者負担の観点から有益な治療法となり得る。

## 3. 開発の経緯図

以下に開発の経緯図を示す。

			図 1.8.3 - 1 開発の経緯図
	試験項目		— · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
品質に関す る試験	原薬	製造工程	
		安定性	
	製剤	製造工程	
		安定性	
	試験項目		
薬理試験	効力を裏付ける試験		
薬物動態試	吸収		
験	その他		
毒性試験	反復投	与毒性試験	
	局所刺激性試験		
	その他	の毒性試験	
試験項目			
動臨 態 試 験 物		GけるPK及び R容性試験	
安全性試験 有効性 験	非效	<b>ナ照試験</b>	

#### 4. 参考文献

- 1 Roopenian DC, Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. Nat Rev Immunol. 2007;7(9):715-25. (第 5.4.1-82 項)
- 2 Skinner MW. WFH: Closing the global gap--achieving optimal care. Haemophilia. 2012;18 Suppl 4:1-12. (第 5.4.1-89 項)
- WFH Report on the Annual Global Survey 2010. Montreal, Quebec: World Federation of Hemophilia; 2011. (第 5.4.1-108 項)
- 4 瀧正志, 大平勝美, 白幡聡, 立浪忍, 仁科豊, 花井十伍ほか. 厚生労働省委託事業血液凝固異常症全国調査 平成 24 年度報告書. 公益財団法人エイズ予防財団. 2013. (第5.4.1-119項)
- 5 Belvini D, Salviato R, Radossi P, et al. Molecular genotyping of the Italian cohort of patients with hemophilia B. Haematologica. 2005;90(5):635-42. (第 5.4.1-6 項)
- Green PM, Giannelli F, Sommer SS, et al. The Haemophilia B Mutation Database version 13. King's College London Website. http://www.kcl.ac.uk/ip/petergreen/haemBdatabase.html. Published 2004.
- Reiner AP, Davie EW. The physiology and biochemistry of factor IX. In: Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, et al., editors. Haemostasis and Thrombosis. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994. p. 309-24.
- 8 ISTH Consensus Definitions in Hemophilia [draft]. Updated July 14, 2011. Available from: http://c.ymcdn.com/SITES/WWW.ISTH.ORG/RESOURCE/GROUP/D4A6F49A-F4EC-450F-9E0F-7BE9F0C2AB2E/PROJECTS/CONSENSUS\_DEFINITIONS\_IN\_HEM.PDF. Accessed October 10, 2012. (第 5.4.1-47 項)
- 9 Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. 2013;19(1):e1-e47. (第 5.4.1-94 項)
- White GC, 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, 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. Thromb Haemost. 2001;85(3):560. (第 5.4.1-111 項)
- 11 嶋緑倫, 吉岡章. 先天性凝固異常. 三輪血液病学. 第 3 版. 東京, 文光堂, 2006, 1686-1709. (第 5.4.1-116 項)
- CDC. Summary Report of UDC Activity National Patient Demographics (Hemophilia) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2011. Available from: https://www2a.cdc.gov/ncbddd/htcweb/UDC\_Report/UDC\_view1.asp?para1=NATION&para2=DE MOH&para3=&ScreenWidth=1680&ScreenHeight=1050. (第 5.4.1-12 項)
- 13 Aznar JA, Lucia F, Abad-Franch L, et al. Haemophilia in Spain. Haemophilia. 2009;15(3):665-75. (第 5.4.1-5 項)
- UKHCDO Bleeding Disorder Statistics for 2010-2011 [Internet]. United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). 2011. Available from: http://www.ukhcdo.org/docs/AnnualReports/2011/UKHCDO%20Bleeding%20Disorder%20Statistics%20for%202010-2011.pdf.(第 5.4.1-99 項)
- 15 瀧正志, 大平勝美, 小島賢一, 白幡聡, 鈴木輝江, 竹谷英之ほか. 「血液凝固異常症の QOL に関する研究」平成 23 年度調査報告書. 2012. (第 5.4.1-117 項)
- Taki M, Shirahata A. Current situation of regular replacement therapy (prophylaxis) for haemophilia in Japan. Haemophilia. 2009 Jan;15(1):78-82. (第 5.4.1-96 項)
- Ono O, Suzuki Y, Yosikawa K, et al. Assessment of haemophilia treatment practice pattern in Japan. Haemophilia. 2009; 15(5):1032-8. (第 5.4.1-72 項)
- Lambert T, Recht M, Valentino LA, et al. Reformulated BeneFix: efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia B. Haemophilia. 2007;13(3):233-43. (第 5.4.1-54 項)

- Martinowitz U, Shapiro A, Quon DV, et al. Pharmacokinetic properties of IB1001, an investigational recombinant factor IX, in patients with haemophilia B: repeat pharmacokinetic evaluation and sialylation analysis. Haemophilia. 2012;18(6):881-7. (第 5.4.1-64 項)
- Negrier C, Knobe K, Tiede A, et al. Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. Blood. 2011;118(10):2695-701. Epub 011 May 9. (第 5.4.1-68 項)
- 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(12):2405-11. (第 5.4.1-85 項)
- Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, editors. Textbook of Hemophilia. 2nd ed: Wiley-Blackwell; 2010.
- 23 瀧正志, 大平勝美, 小島賢一, 白幡聡, 鈴木輝江, 竹谷英之ほか. 「血液凝固異常症の QOL に関する研究」平成 22 年度調査報告書. 2011. (第 5.4.1-118 項)
- 24 Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. Br J Haematol. 2008;140(4):378-84. (第 5.4.1-59 項)
- Witmer C, Presley R, Kulkarni R, et al. Associations between intracranial haemorrhage and prescribed prophylaxis in a large cohort of haemophilia patients in the United States. Br J Haematol. 2011;152(2):211-6.(第 5.4.1-114 項)
- Chorba TL, Holman RC, Clarke MJ, et al. Effects of HIV infection on age and cause of death for persons with hemophilia A in the United States. Am J Hematol. 2001;66(4):229-40. (第 5.4.1-17 項)
- Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PL, Hill FG, Hay CR, et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. Blood. 2007 Aug 1;110(3):815-25. (第 5.4.1-22 項)
- Tagliaferri A, Rivolta GF, Iorio A, Oliovecchio E, Mancuso ME, Morfini M, Rocino A, Mazzucconi MG, Franchini M. Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990-2007. Haemophilia. 2010;16:437–46.(第 5.4.1-95 項)
- 29 Schramm W, Gringeri A, Ljung R, et al. Haemophilia care in Europe: the ESCHQoL study. Haemophilia. 2012;18(5):729-37. (第 5.4.1-86 項)
- Franchini M, Mannucci PM. Co-morbidities and quality of life in elderly persons with haemophilia. Br J Haematol. 2010;148(4):522-33. (第 5.4.1-36 項)
- Philipp C. The aging patient with hemophilia: complications, comorbidities, and management issues. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010;2010:191-6. (第 5.4.1-75 項)
- Ramgren O. A clinical and medico-social study of haemophilia in Sweden. Acta Med Scand Suppl. 1962;379(Suppl):111-90. (第 5.4.1-79 項)
- Nilsson IM, Blomback M, Ahlberg A. Our experience in Sweden with prophylaxis on haemophilia. Bibl Haematol. 1970;34:111-24.(第 5.4.1-71 項)
- Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med. 2007;357(6):535-44. (第 5.4.1-62 項)
- Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, et al. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. J Intern Med. 1992;232(1):25-32. (第 5.4.1-70 項)
- Monahan PE, Liesner R, Sullivan ST, et al. Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B. Haemophilia. 2010;16(3):460-8. (第 5.4.1-67 項)
- Shapiro AD, Di Paola J, Cohen A, et al. The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. Blood. 2005;105(2):518-25.(第 5.4.1-87 項)
- 38 ベネフィクス<sup>®</sup>静注用 500/ベネフィクス<sup>®</sup>静注用 1000/ベネフィクス<sup>®</sup>静注用 2000 医薬品インタビューフォーム. 改訂第 3 版. ファイザー株式会社. 2012 年 9 月(第 5.4.1-124 項)
- BeneFIX<sup>®</sup> [Coagulation Factor IX (Recombinant)] prescribing information. Philadelphia, PA: Wyeth Pharmaceuticals, Inc.; Nov 2011.(第 5.4.1-7 項)

- Roth DA, Kessler CM, Pasi KJ, et al. Human recombinant factor IX: safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates. Blood. 2001;98(13):3600-6. (第 5.4.1-83 項)
- Chitlur M, Warrier I, Rajpurkar M, et al. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). Haemophilia. 2009;15(5):1027-31. (第 5.4.1-15 項)
- Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, et al. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. Haemophilia. 2011;17(3):494-9. (第 5.4.1-80 項)
- Girolami A, Randi ML, Ruzzon E, et al. Myocardial infarction, other arterial thrombosis and invasive coronary procedures, in hemaophilia B: a critical evaluation of reported cases. J Thromb Thrombolysis. 2005;20(1):43-6. (第 5.4.1-39 項)
- Girolami A, Scandellari R, Zanon E, et al. Non-catheter associated venous thrombosis in hemophilia A and B. A critical review of all reported cases. J Thromb Thrombolysis. 2006;21(3):279-84. (第 5.4.1-40 項)
- Buyue Y, Chhabra ES, Wang L. The Effect of Factor IXa on Thrombin Generation Activity Determination: rFIXFc Vs. BeneFIX (R). Blood. 2011;118(21):Abstract 2266. (第 5.4.1-11 項)
- Gray E, Tubbs J, Thomas S, et al. Measurement of activated factor IX in factor IX concentrates: correlation with in vivo thrombogenicity. Thromb Haemost. 1995;73(4):675-9. (第 5.4.1-41 項)
- Philippou H, Adami A, Lane DA, et al. High purity factor IX and prothrombin complex concentrate (PCC): pharmacokinetics and evidence that factor IXa is the thrombogenic trigger in PCC. Thromb Haemost. 1996;76(1):23-8. (第 5.4.1-76 項)
- Ljung R. The risk associated with indwelling catheters in children with haemophilia. Br J Haematol. 2007;138(5):580-6. (第 5.4.1-58 項)
- 49 Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. J Intern Med. 1994;236(4):391-9. (第 5.4.1-3 項)
- Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. Bull World Health Organ. 1995;73(5):691-701. (第 5.4.1-8 項)
- Petrini P, Lindvall N, Egberg N, et al. Prophylaxis with factor concentrates in preventing hemophilic arthropathy. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1991;13(3):280-7. (第 5.4.1-74 項)
- Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia [Internet]. 2012. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22776238. Accessed Jul 06. (第 5.4.1-93 項)
- 53 瀧正志. 定期補充療法. みんなに役立つ血友病の基礎と臨床. 改訂版. 大阪, 医薬ジャーナル 社, 2012, 192-201. (第 5.4.1-120 項)
- Hemophilia of Georgia. Protocols for the treatment of hemophilia and von Willebrand disease. Treatment of Hemophilia [Internet]. 2008; No. 14. Available from: http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1137.pdf. Accessed December 04, 2012. (第 5.4.1-46 項)
- Roberts HR, Eberst ME. Current management of hemophilia B. Hematol Oncol Clin North Am. 1993;7(6):1269-80.(第 5.4.1-81 項)
- 56 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会; インヒビターのない血友病患者の急性出血、処置・手術における凝固因子補充療法のガイドライン(第5.4.1-121項)
- Feldman BM, Pai M, Rivard GE, et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. J Thromb Haemost. 2006;4(6):1228-36. (第 5.4.1-34 項)
- 58 西田恭治, 松下正. 血友病の止血治療. みんなに役立つ血友病の基礎と臨床. 改訂版. 大阪, 医薬ジャーナル社, 2012, 140-158. (第 5.4.1-122 項)
- 59 小野織江. IV 血友病トータルケアシステムの構築 2. 看護師の役割. みんなに役立つ血友病の基礎と臨床. 改訂版. 大阪, 医薬ジャーナル社, 2012, 356-363. (第 5.4.1-115 項)

- 60 花房秀次. 指導と支援. はじめての血友病診療実践マニュアル. 初版. 東京, 診断と治療社, 2012, 86-93. (第 5.4.1-123 項)
- MASAC Recommendation #179 Concerning Prophylaxis (Regular Administration of Clotting Factor Concentrate to Prevent Bleeding). November 2007 (Replaces #170). New York, NY: National Hemophilia Foundation. Available from: http://www.hemophilia.org/NHFWeb/Resource/StaticPages/menu0/menu5/menu57/masac179.pdf. Accessed December 03, 2012. (第 5.4.1-65 項)
- Hacker MR, Geraghty S, Manco-Johnson M. Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia. Haemophilia. 2001;7(4):392-6. (第 5.4.1-42 項)
- 63 Lillicrap D. Improvements in factor concentrates. Curr Opin Hematol. 2010;17(5):393-7. (第 5 4 1-57 項)
- Collins PW, Bjorkman S, Fischer K, et al. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. J Thromb Haemost. 2010;8(2):269-75. (第 5.4.1-18 項)
- DiMichele D. Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. Br J Haematol. 2007;138(3):305-15. (第 5.4.1-27 項)
- Peters RT, Low SC, Kamphaus GD, et al. Prolonged activity of factor IX as a monomeric Fc fusion protein. Blood. 2010;115(10):2057-64. Epub 10 Jan 7. (第 5.4.1-73 項)
- European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products. EMA/CHMP/BPWP/144552/2009. July 21, 2011. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Scientific\_guideline/2011/08/WC500109 691.pdf. Accessed November 29, 2012. (第 5.4.1-30 項)
- Shapiro AD, Ragni MV, Valentino LA, et al. Recombinant factor IX-Fc fusion protein (rFIXFc) demonstrates safety and prolonged activity in a phase 1/2a study in hemophilia B patients. Blood. 2012;119(3):666-72. Epub 2011 Nov 22. (第 5.4.1-88 項)

オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 250 オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 500 オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 1000 オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 2000 オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 3000

第1部(モジュール1): 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況に関する資料

バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社

## 目次

1.6	外国における使用状況に関する資料	3
1.6.1	1 外国での使用状況等	4
1.6.2	2 外国の添付文書等	5

## 1.6 外国における使用状況に関する資料

#### 1.6.1 外国での使用状況等

本剤は、米国で2012年12月、カナダで2013年3月、オーストラリアで2013年5月に承認申請され、 米国、カナダは共に2014年3月、オーストラリアでは2014年4月に承認された。また、 では 年 月に承認申請されており、現在審査中である(2014年4月時点)。

### 1.6.2 外国の添付文書等

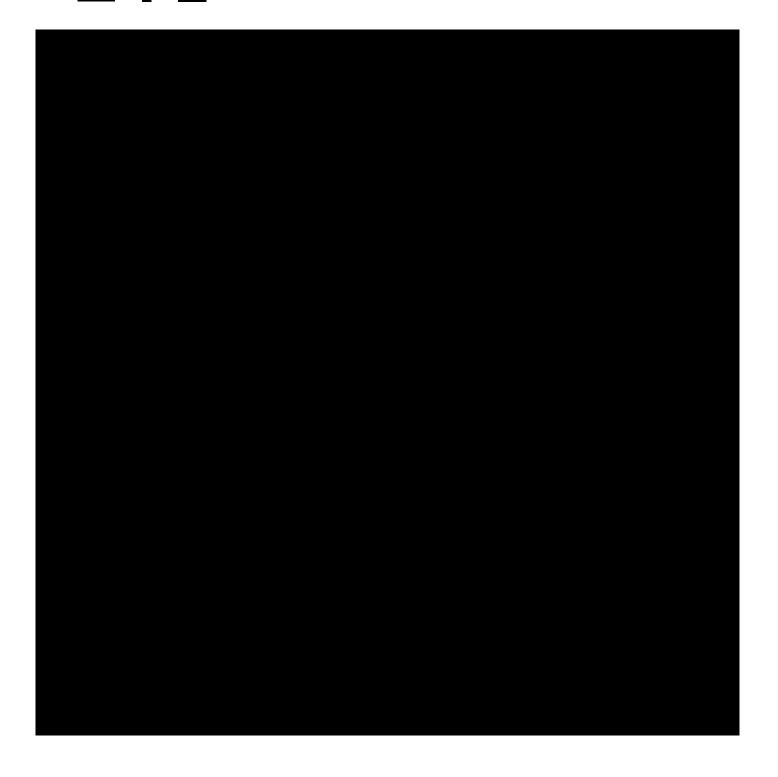
米国及びカナダの添付文書を添付する。また、バイオジェン・アイデック社の企業中核データシート(CDS: Core Data Sheet, 年 月改訂版)とその和訳を添付する。

# TRADENAME [Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc)], [eftrenonacog alfa]

Core Data Sheet Version
FINAL



TRADENAME (商標) [遺伝子組換え型血液凝固第 IX 因子 Fc 融合タンパク質 (rFIXFc) ] [eftrenonacog alfa ] 中核データシート第 版 年 月 日 日 最終版





#### HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all of the information needed to use ALPROLIX<sup>TM</sup> safely and effectively. See full prescribing information for ALPROLIX<sup>TM</sup>

ALPROLIX<sup>TM</sup> [Coagulation Factor IX (Recombinant), Fc Fusion Protein], Lyophilized Powder for Solution For Intravenous Injection. Initial U.S. Approval: [2014]

#### -INDICATIONS AND USAGE -

ALPROLIX<sup>TM</sup>, Coagulation Factor IX (Recombinant), Fc Fusion Protein, is a recombinant DNA derived, coagulation Factor IX concentrate indicated in adults and children with hemophilia B for:

- Control and prevention of bleeding episodes,
- Perioperative management,
- Routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding enisodes.

ALPROLIX $\hat{T}M$  is not indicated for induction of immune tolerance in patients with Hemophilia B. (1)

#### -DOSAGE AND ADMINISTRATION -

#### For intravenous use after reconstitution only.

Control and prevention of bleeding episodes and perioperative management:

- Each vial of ALPROLIX™ contains the labeled amount of coagulation Factor IX potency in international units (IU). (2.1)
- One unit per kilogram body weight of ALPROLIX increased the circulating Factor IX level by 1% [IU/dL]. (2.1)

Initial Dose:Type of Bleeding	Circulating FIX (IU/dL)	Dosing Interval (hours)
Minor and Moderate	30-60	Repeat every 48 hours as needed
Major	80-100	Consider repeat dose after 6-10 hours, then every 24 hours for 3 days, then every 48 hours until healing achieved

 The maintenance dose or frequency of ALPROLIX<sup>TM</sup> administration is determined by the type of bleeding episode and the recommendation of the treating healthcare provider. (2.1)

#### Routine prophylaxis:

50 IU/kg once weekly or 100 IU/kg once every 10 days. Adjust dosing regimen based on individual response. (2.1)

#### - DOSAGE FORMS AND STRENGTHS-

ALPROLIX™ is available as a lyophilized powder in single use vials containing nominally 500, 1000, 2000, or 3000 international units (IU). (3)

#### - CONTRAINDICATIONS -

Do not use in individuals who have a known history of hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, to the product or its excipients. (4)

#### -WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, may occur. Should symptoms occur, discontinue ALPROLIX<sup>TM</sup> and administer appropriate treatment. (5.1)
- Development of neutralizing antibodies (inhibitors) to ALPROLIX<sup>TM</sup> may occur. Perform an assay that measures Factor IX inhibitor concentration if plasma Factor IX level fails to increase as expected or if bleeding is not controlled with an appropriate dose. (5.2, 5.4)
- The use of Factor IX products has been associated with the development of thromboembolic complications. (5.3)

#### - ADVERSE REACTIONS

Common adverse reactions (incidence  $\geq 1\%$ ) from clinical trials were headache and oral paresthesia. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Biogen Idec, Inc. at 1-800-456-2255 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

#### USE IN SPECIFIC POPULATIONS -

- Pregnancy: No human or animal data. Use only if clearly needed.
   (8.1)
- Pediatric: In pediatric patients under 12 years of age, recovery may be lower and body weight adjusted clearance may be higher. Dose adjustment may be needed. (8.4)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDAapproved patient labeling

Revised: 03/2014

#### **FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\***

- 1 INDICATIONS AND USAGE
- 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
  - 2.1 Dosing Guidelines
  - 2.2 Reconstitution
  - 2.3 Administration
- 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
- 4 CONTRAINDICATIONS
- 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
  - 5.1 Hypersensitivity Reactions
  - 5.2 Neutralizing Antibodies (Inhibitors)
  - 5.3 Thromboembolic Complications
- 5.4 Monitoring Laboratory Tests **ADVERSE REACTIONS** 
  - 6.1 Clinical Trials Experience
- 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
  - 8.1 Pregnancy
  - 8.2 Labor and Delivery

- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 11 DESCRIPTION
- 12 CLINICAL PHARMACOLOGY
  - 12.1 Mechanism of Action
  - 12.2 Pharmacodynamics
  - 12.3 Pharmacokinetics
- 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
  - 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 14 CLINICAL STUDIES
- 15 REFERENCES
- 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

<sup>\*</sup>Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

# **FULL PRESCRIBING INFORMATION**

# 1 INDICATIONS AND USAGE

ALPROLIX<sup>™</sup>, Coagulation Factor IX (Recombinant), Fc Fusion Protein, is a recombinant DNA derived, coagulation Factor IX concentrate indicated in adults and children with hemophilia B (congenital Factor IX deficiency) for:

- Control and prevention of bleeding episodes,
- Perioperative management,
- Routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes.

ALPROLIX<sup>TM</sup> is not indicated for induction of immune tolerance in patients with hemophilia B [see Warnings and Precautions (5.3)].

# 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intravenous use after reconstitution only

# 2.1 Dosing Guidelines

- Initiate treatment with ALPROLIX<sup>TM</sup> under the supervision of a qualified healthcare professional experienced in the treatment of hemophilia B.
- Dose and duration of treatment depend on the severity of the Factor IX deficiency, the location and extent of bleeding, and the patient's clinical condition.
- Patients may vary in their pharmacokinetic (e.g., half-life, *in vivo* recovery) and clinical responses. Base the dose and frequency of ALPROLIX<sup>TM</sup> on the individual clinical response. Each vial label for ALPROLIX<sup>TM</sup> states the Factor IX potency in international units (IU). ALPROLIX<sup>TM</sup> potency is assigned using an *in vitro*, activated partial thromboplastin time (aPTT)-based, one-stage clotting assay calibrated against the World Health Organization (WHO) international standard for Factor IX concentrates.
- Factor IX activity measurements in the clinical laboratory may be affected by the type of aPTT reagent or laboratory standard used.[see Warnings and Precautions (5.4)]

  One IU of ALPROLIX<sup>TM</sup> per kg body weight increases the circulating level of Factor IX by 1% [IU/dL]. Estimate the required dose or the expected *in vivo* peak increase in Factor IX level expressed as IU/dL (or % of normal) using the following formulas:

IU/dL (or % of normal) =

[Total Dose (IU)/Body Weight (kg)] x Recovery (IU/dL per IU/kg)

OR

# Dose (IU) =

Body Weight (kg) x Desired Factor IX Rise (IU/dL or,

% of normal) x Reciprocal of Recovery (IU/kg per IU/dL)

• Dose adjustment may be necessary in pediatric patients under 12 years of age [see Use in Specific Populations (8.4)]. For patients 12 years of age or older, dose adjustment is not usually required.

# Control and Prevention of Bleeding Episodes

ALPROLIX<sup>TM</sup> dosing for the control and prevention of bleeding episodes is provided in Table 1.

**Table 1:** Dosing for Control and Prevention of Bleeding Episodes

Type of Bleeding	Circulating Factor IX Level Required (IU/dL or % of normal)	Dosing Interval (hours)
Minor and Moderate  For example: Uncomplicated hemarthroses, superficial muscle (except iliopsoas) without neurovascular compromise, superficial soft tissue, mucous membranes	30-60	Repeat every 48 hours if there is further evidence of bleeding
Major  For example: Iliopsoas and deep muscle with neurovascular injury, or substantial blood loss; Pharyngeal, retropharyngeal, retroperitoneal, CNS	80-100	Consider a repeat dose after 6-10 hours and then every 24 hours for the first 3 days.  Due to the long half-life of ALPROLIX <sup>TM</sup> , the dose may be reduced and frequency of dosing may be extended after day 3 to every 48 hours or longer until bleeding stops and healing is achieved.

# Perioperative Management

ALPROLIX<sup>TM</sup> dosing for perioperative management is provided in Table 2.

**Table 2:** Dosing for Perioperative Management

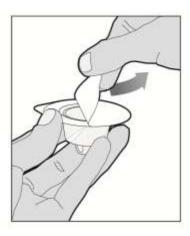
50 to 80	A single infusion may be sufficient. Repeat as needed after 24-48 hours until bleeding stops and healing is achieved.
60 to 100 (initial level)	Consider a repeat dose after 6-10 hours and then every 24 hours for the first 3 days.  Due to the long half-life of ALPROLIX <sup>TM</sup> , the dose may be reduced and frequency of dosing in the post-surgical setting may be extended after day 3 to every 48 hours or longer until bleeding stops

# Routine Prophylaxis

- The recommended starting regimens are either 50 IU/kg once weekly, or 100 IU/kg once every 10 days.
- Adjust dosing regimen based on individual response.

# 2.2 Reconstitution

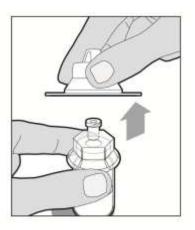
- 1. Use aseptic technique (clean and germ-free) and a flat work surface during the reconstitution procedure.
- 2. Allow the vial of ALPROLIX<sup>TM</sup> and the pre-filled diluent syringe to reach room temperature before use.
- 3. Remove the plastic cap from the vial and wipe the rubber stopper of the vial with an alcohol wipe. Allow the rubber stopper to dry.
- 4. Completely remove the backing from the vial adapter package by peeling back the lid. Do not remove the vial adapter from the package or touch the inside of the package of the adapter.



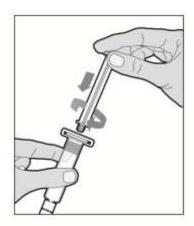
5. Place the vial on a flat surface and use one hand to hold the vial steady. Use the other hand to place the vial adapter over the vial. Place the adapter spike directly above the center of the rubber stopper and push the adapter straight down until the spike punctures the center of the vial stopper and is fully inserted.



6. Lift the package cover away from the vial adapter and discard the cover.



7. Hold the plunger rod at the circular disk. Place the tip of the plunger rod into the end of the syringe. Turn clockwise until it is securely attached. Only use the diluent syringe provided in the ALPROLIX<sup>TM</sup> package.



- 8. With one hand, hold the diluent syringe by the ridged part directly under the cap, with the cap pointing up. Do not use if the cap has been removed or is not securely attached.
- 9. With your other hand, grasp the cap and bend it at a 90° angle until it snaps off. After the cap snaps off, you will see the glass tip of the syringe. Do not touch the glass tip of the syringe or the inside of the cap.
- 10. With the vial sitting on a flat surface, insert the tip of the syringe into the adapter opening. Turn the syringe clockwise until it is securely attached to the adapter.
- 11. Slowly depress the plunger rod to inject all of the diluent into the vial. The plunger rod may rise slightly after this process. This is normal.
- 12. With the syringe still connected to the adapter, gently swirl the vial until the product is completely dissolved. The final solution should be clear to slightly opalescent and colorless. Do not shake. Do not use the reconstituted ALPROLIX™ if it contains visible particles or is cloudy.
- 13. Make sure the plunger rod is completely depressed. Turn the vial upside-down. Slowly pull on the plunger rod to draw the solution into the syringe. Be careful not to pull the plunger rod completely out of the syringe.
- 14. Gently unscrew the syringe from the vial adapter and dispose of the vial with the adapter still attached. Do not touch the syringe tip or the inside of the cap.
- 15. Use the reconstituted ALPROLIX<sup>TM</sup> as soon as possible, but no later than 3 hours after reconstitution. Protect from direct sunlight. **Do not refrigerate after reconstitution.**

To combine two or more vials of ALPROLIX<sup>TM</sup>, after step 12 above, follow these pooling steps:

- 1. Remove the diluent syringe from the vial adapter by turning it counterclockwise until it is completely detached. Do not detach the diluent syringe or the large luer lock syringe until ready to attach the large luer lock syringe to the next vial (with vial adapter attached).
- 2. Leave the vial adapter attached to the vial, as it is needed for attaching a large luer lock syringe.

- 3. Attach a separate, large luer lock syringe by turning clockwise until it is securely in place.
- 4. Slowly pull on the plunger rod to draw the solution into the syringe.
- 5. Repeat this pooling procedure with each vial necessary to obtain the required dose. Once you have pooled the required dose, proceed to administration using the large luer lock syringe.

# 2.3 Administration

# For intravenous injection only

- Inspect the reconstituted ALPROLIX<sup>™</sup> solution visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Do not use if particulate matter or discoloration is observed.
- Do not administer reconstituted ALPROLIX<sup>TM</sup> in the same tubing or container with other medications.

# Administration Steps:

- 1. Attach the syringe to the connector end of the infusion set tubing by turning clockwise until it is securely in place.
- 2. Depress the plunger until all air is removed from the syringe and ALPROLIX<sup>TM</sup> has reached the end of the infusion set tubing. Do not push ALPROLIX<sup>TM</sup> through the needle.
- 3. Remove the protective needle cover from the infusion set tubing.
- 4. Perform intravenous bolus infusion. The rate of administration should be determined by the patient's comfort level, and no faster than 10 ml per minute.

After infusing ALPROLIX<sup>TM</sup>, remove and properly discard the infusion set.

# 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

ALPROLIX<sup>TM</sup> is available as a lyophilized powder in single use vials containing nominally 500, 1000, 2000, or 3000 international units (IU) per vial. The actual Factor IX potency is stated on each ALPROLIX<sup>TM</sup> vial.

# 4 CONTRAINDICATIONS

ALPROLIX<sup>TM</sup> is contraindicated in individuals who have a known history of hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, to the product or its excipients [see Description (11)].

# 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

# 5.1 Hypersensitivity Reactions

Allergic-type hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have been reported with Factor IX replacement products, and are possible with ALPROLIX<sup>TM</sup>. Early signs of allergic reactions, which can progress to anaphylaxis, may include angioedema, chest tightness, hypotension, rash, nausea, vomiting, paresthesia, restlessness, wheezing and dyspnea. Discontinue use of ALPROLIX<sup>TM</sup> if hypersensitivity symptoms occur, and initiate appropriate treatment.

# **5.2** Neutralizing Antibodies (Inhibitors)

Formation of neutralizing antibodies (inhibitors) to Factor IX has been reported during factor replacement therapy in the treatment of hemophilia B. Monitor all patients regularly for the development of inhibitors by appropriate clinical observations and laboratory tests [see Warnings and Precautions (5.4)].

An association between the occurrence of a Factor IX inhibitor and allergic reactions has been reported<sup>1</sup>. Evaluate patients experiencing allergic reactions for the presence of an inhibitor. Closely observe patients for signs and symptoms of acute hypersensitivity reactions, particularly during the early phases of exposure to the product.

Individuals with Factor IX inhibitors may be at an increased risk of anaphylaxis upon subsequent challenge with ALPROLIX<sup>TM</sup>.

# **5.3** Thromboembolic Complications

The use of Factor IX products has been associated with the development of thromboembolic complications, especially in individuals receiving continuous infusion through a central venous catheter. ALPROLIX<sup>TM</sup> should be administered as bolus infusion over several minutes [see Dosage and Administration (2.3)]. The safety of ALPROLIX<sup>TM</sup> administration by continuous infusion has not been studied.

# 5.4 Monitoring Laboratory Tests

- To confirm adequate Factor IX levels have been achieved and maintained, monitor plasma Factor IX activity by performing the one-stage clotting assay [see Dosage and Administration (2.1)]. Factor IX results can be affected by the type of aPTT reagent used. Measurement with a one-stage clotting assay using a kaolin-based aPTT reagent will likely result in an underestimation of activity level.
- Monitor for the development of Factor IX inhibitors if the expected Factor IX activity levels in plasma are not attained, or if bleeding is not controlled with the recommended dose of ALPROLIX<sup>TM</sup>. Perform a Bethesda assay to determine if Factor IX inhibitors are present.

### 6 ADVERSE REACTIONS

Common adverse reactions (incidence  $\geq 1\%$ ) reported in clinical trials were headache and oral paresthesia.

# 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

In the multi-center, prospective, open-label clinical trial with ALPROLIX<sup>TM</sup>, 123 previously treated patients (PTPs, exposed to a Factor IX containing product for ≥100 exposure days) were evaluated, with 115 subjects treated for at least 26 weeks and 56 subjects treated for at least 52 weeks.

Adverse reactions (ARs) were reported in 10 of 119 (8.4%) subjects treated with routine prophylaxis or episodic (on-demand) therapy. They are summarized in Table 3.

No subject was withdrawn from study due to an adverse reaction. In the study, no inhibitors were detected and no events of anaphylaxis were reported.

**Table 3:** Summary of Adverse Reactions

System Organ Class	Adverse Reactions (AR)	Number of Subjects (%)
		N=119*
Nervous system disorders	Headache	2 (1.7)
	Dizziness	1 (0.8)
	Dysgeusia	1 (0.8)
Gastrointestinal disorders	Paresthesia oral	2 (1.7)
	Breath odor	1 (0.8)
General disorders and administration site	Fatigue	1 (0.8)
conditions	Infusion site pain	1 (0.8)
Cardiac disorders	Palpitations	1 (0.8)
Renal and urinary disorders	Obstructive uropathy	1 (0.8)
Vascular disorders	Hypotension	1 (0.8)

<sup>\*119</sup> previously treated patients (PTPs) on routine prophylaxis or episodic (on-demand) therapy

Obstructive uropathy was reported in one subject with hematuria who developed an obstructing clot in the urinary collecting system. The event resolved with hydration and the subject continued prophylactic treatment with ALPROLIX<sup>TM</sup>. A causal relationship of clot formation to ALPROLIX<sup>TM</sup> was not established.

# 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

# 8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

Animal reproductive studies have not been conducted with ALPROLIX<sup>TM</sup>. It is also not known whether ALPROLIX<sup>TM</sup> can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. ALPROLIX<sup>TM</sup> should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

# 8.2 Labor and Delivery

There is no information available on the effect of Factor IX replacement therapy on labor and delivery. Use only if the potential benefit justifies the potential risk.

# 8.3 Nursing Mothers

It is not known if ALPROLIX<sup>TM</sup> is excreted into human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised if ALPROLIX<sup>TM</sup> is administered to nursing women.

# **8.4** Pediatric Use

Safety, efficacy, and pharmacokinetics of ALPROLIX<sup>TM</sup> have been evaluated in previously treated pediatric patients 12 years of age and older. No dose adjustment is required for adolescents.

Children under 12 years of age may have higher Factor IX body weight-adjusted clearance, shorter half-life, and lower recovery. Higher dose per kilogram body weight or more frequent dosing may be needed in these patients [see Clinical Pharmacology (12.3)].

The use of ALPROLIX<sup>TM</sup> in children younger than 12 years of age is supported by the clinical study of ALPROLIX<sup>TM</sup> in subjects 12 years of age and older and interim pharmacokinetic and safety data from a study of pediatric subjects including 8 subjects 2 to 5 years of age and 15 subjects 6 to 11 years of age who were exposed for a median of 21.3 weeks (1.1 to 45.7 weeks). The safety profile in subjects under 12 years of age is acceptable. Efficacy can be extrapolated from pharmacokinetic data to subjects < 2 years of age. [see Clinical Pharmacology (12.3)]

# 8.5 Geriatric Use

Clinical studies of ALPROLIX<sup>TM</sup> did not include a sufficient number of subjects age 65 and over to determine whether or not they respond differently than younger subjects.

# 11 DESCRIPTION

Coagulation Factor IX (Recombinant), Fc Fusion Protein [rFIXFc], the active ingredient in ALPROLIX<sup>TM</sup>, is a recombinant coagulation Factor IX protein consisting of the human coagulation Factor IX sequence covalently linked to the Fc domain of human immunoglobulin  $G_1$  (Ig $G_1$ ). The Factor IX portion of rFIXFc has a primary amino acid sequence that is identical to the Thr<sup>148</sup> allelic form of plasma derived Factor IX and has structural and functional properties

similar to endogenous Factor IX. The Fc domain of rFIXFc contains the hinge, CH2, and CH3 regions of IgG<sub>1</sub>. rFIXFc contains 867 amino acids with a molecular weight of approximately 98 kilodaltons.

ALPROLIX<sup>TM</sup> is not derived from human blood and contains no preservatives. The recombinant Factor IX Fc fusion protein is expressed in a human embryonic kidney (HEK) cell line, which produces rFIXFc into a defined cell culture medium that does not contain proteins derived from animal or human sources. The purification process for rFIXFc does not include use of a monoclonal antibody reagent. To enhance viral safety, the purification process incorporates a nanofiltration step and a column chromatography purification step that have been validated for viral clearance. The content of activated Factor IX Fc fusion protein (FIXaFc) is limited to  $\leq 0.035$  mole percent FIXaFc/FIXFc.

ALPROLIX<sup>TM</sup> is a sterile, non-pyrogenic, preservative-free, white to off-white, lyophilized powder to cake for reconstitution with the provided diluent, for intravenous injection. After reconstitution, the solution has a clear to slightly opalescent appearance and contains the excipients: sucrose, mannitol, sodium chloride, L-histidine and polysorbate 20. ALPROLIX<sup>TM</sup> is available in single-use vials containing the labeled amount of Factor IX activity, expressed in international units. Each vial contains nominally 500 IU, 1000 IU, 2000 IU or 3000 IU.

# 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

# 12.1 Mechanism of Action

ALPROLIX<sup>TM</sup> is a recombinant, fusion protein that temporarily replaces the missing coagulation Factor IX needed for effective hemostasis. ALPROLIX<sup>TM</sup> contains the Fc region of human  $IgG_1$ , which binds to the neonatal Fc receptor (FcRn). FcRn is part of a naturally occurring pathway that delays lysosomal degradation of immunoglobulins by cycling them back into circulation, and prolonging their plasma half-life.

# 12.2 Pharmacodynamics

Hemophilia B is a bleeding disorder characterized by a deficiency of functional coagulation Factor IX (FIX), which leads to a prolonged clotting time in the activated partial thromboplastin time (aPTT) assay, an established *in vitro* test for the biological activity of Factor IX. Treatment with ALPROLIX<sup>TM</sup> shortens the aPTT over the effective dosing period.

# 12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics (PK) of ALPROLIX<sup>TM</sup> (rFIXFc) were evaluated in 22 subjects following a 10 minute intravenous infusion of a single dose of 50 IU/kg. The PK parameters (Table 4) were based on plasma FIX activity measured by the one-stage clotting assay. Blood samples for PK analysis were collected prior to dosing and at 11 time points up to 240 hours (10 days) after dosing. The PK data demonstrate that ALPROLIX<sup>TM</sup> has a prolonged circulating half-life.

Table 4: Pharmacokinetic Parameters (Arithmetic Mean, CV)

PK Parameters	rFIXFc (50 IU/kg)
	(N=22)

Cmax (IU/dL)	46.04 (68.3%)
AUCinf (h*IU/dL)	1619.1 (26.1%)
CL (mL/kg/h)	3.304 (28.4%)
Vss (mL/kg)	327.0 (28.2%)
Terminal T <sub>1/2</sub> (h)	86.52 (37.2%)
MRT (h)	101.96 (29.7%)
IR (IU/dL per IU/kg)	1.0154 (58.7%)
Time to 1% FIX activity (d)	11.489 (23.8%)

Abbreviations: IR = incremental recovery;  $\overline{AUCinf}$  = area under the FIX activity time curve;  $T_{1/2}$  = elimination half-life; MRT = mean residence time; CL = body weight adjusted clearance; Vss = body weight adjusted volume of distribution at steady-state, Time to 1% FIX activity = estimated time in days after dose when FIX activity has declined to approximately 1  $\overline{IU/dL}$  above baseline

The ALPROLIX<sup>TM</sup> PK profile was stable over repeated dosing as shown by comparable PK parameters at Week 26.

The PK parameters following a 100 IU/kg dose of ALPROLIX<sup>TM</sup> were evaluated in a subset of 27 subjects. For this subset, the mean drug clearance (CL) was 2.65 (21.7%) mL/kg/h, the maximum activity (Cmax) was 99.89 IU/dL (20.1%) and the time to 1% FIX activity was 15.8 days (21.3%).

# Pediatric and Adolescent Pharmacokinetics

Pharmacokinetic (PK) parameters of ALPROLIX<sup>TM</sup> (rFIXFc) were determined for adolescents (12 to 17 years of age) and children (2 to 11 years of age) in open-label, multi-center studies of previously treated patients [see Use in Specific Populations (8.4)].

Pharmacokinetic parameters were evaluated following a 10 minute intravenous infusion in 11 evaluable adolescents who received a single dose of ALPROLIX<sup>TM</sup>. PK samples were collected prior to dosing and at multiple time points up to 336 hours (14 days) after dosing. In a separate study, PK parameters were evaluated following a 10 minute intravenous infusion in 18 evaluable children (2 to 11 years of age) who received a single dose of ALPROLIX<sup>TM</sup>. PK samples were collected prior to dosing and at multiple time points up to 168 hours (7 days) after dosing. PK parameters for ALPROLIX<sup>TM</sup> were estimated based on the plasma FIX activity over time profile.

Table 5 presents the PK parameters calculated from the pediatric data of 29 subjects 2 to 17 years of age. Compared to adults, incremental recovery appeared to be lower and body weight-adjusted clearance appeared to be higher in children under 12 years of age. This may result in a need for per kg body weight dose and interval adjustments in children under 12 years of age. [see Use in Specific Populations (8.4)]

Table 5: Comparison of Pharmacokinetic Parameters of rFIXFc by Age Category

PK parameters <sup>1</sup>	2 to 5 years (N = 5)	6 to 11 years (N = 13)	12 to 17 years (N = 11)
IR (IU/dL per IU/kg)	0.5980 (15.7%)	0.7422 (29.2%)	0.8929 (36.4%)
AUC/Dose (IU·h/dL per IU/kg)	23.18 (15.9%)	29.38 (26.6%)	30.23 (22.2%)
T½ (h)	66.40 (32.1%)	72.23 (23.1%)	83.59 (19.1%)

MRT (h)	80.52 (22.3%)	84.06 (18.6%)	95.13 (19.4%)
CL (mL/h/kg)	4.406 (16.8%)	3.613 (25.1%)	3.483 (25.6%)
Vss (mL/kg)	349.0 (19.2%)	303.0 (28.5%)	326.0 (24.9%)

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>PK parameters are presented in arithmetic mean (CV%)

Abbreviations: IR = incremental recovery; AUC = area under the FIX activity time curve; T  $\frac{1}{2}$ = elimination half-life; MRT = mean residence time; CL = body weight adjusted clearance; Vss = body weight adjusted volume of distribution at steady-state

### 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

# 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term studies in animals to evaluate the carcinogenic potential of ALPROLIX<sup>TM</sup>, or studies to determine the effects of ALPROLIX<sup>TM</sup> on genotoxicity or fertility have not been performed. An assessment of the carcinogenic potential of ALPROLIX<sup>TM</sup> was completed and no carcinogenic risk from product use has been identified.

# 14 CLINICAL STUDIES

The safety and efficacy of ALPROLIX<sup>TM</sup> was evaluated in a multi-center, prospective, open-label clinical trial that compared each of two prophylactic treatment regimens (fixed weekly and individualized interval) to episodic (on-demand) treatment; determined hemostatic efficacy in the treatment of bleeding episodes; and determined hemostatic efficacy during perioperative management of subjects undergoing major surgical procedures. A total of 123 previously treated patients (PTPs) with severe hemophilia B ( $\leq$  2% endogenous FIX activity), ages 12-71, were followed for up to 77 weeks.

Sixty three subjects in the fixed weekly interval arm received ALPROLIX<sup>TM</sup> for routine prophylaxis starting at an initial dose of 50 IU/kg. The dose was adjusted to maintain FIX trough level between 1% and 3% above baseline or higher, as clinically indicated to prevent bleeding. Fifty subjects required at least one dose adjustment and the median number of dose adjustments was one. The overall median dose on study was 45.2 IU/kg (interquartile range: 38.1, 53.7). The median weekly dose during the last 6 months on study in 58 subjects who were on study for at least 9 months was 40.7 IU/kg (interquartile range: 32.3, 54.1).

Twenty nine subjects in the individualized interval arm received ALPROLIX<sup>TM</sup> for routine prophylaxis at a dose of 100 IU/kg every 10 days, with the interval adjusted to maintain FIX trough level between 1% and 3% above baseline or higher, as clinically indicated to prevent bleeding. The overall median interval on study was 12.5 days (interquartile range: 10.4, 13.4). The median interval during the last 6 months in 26 subjects who were on study for at least 9 months was 13.8 days (interquartile range: 10.5, 14.0).

Twenty seven subjects received ALPROLIX<sup>TM</sup> as needed for the treatment of bleeding episodes in the episodic (on-demand) treatment arm.

Twelve subjects received ALPROLIX<sup>TM</sup> for perioperative management in 14 major surgical procedures. Major surgery was defined as any surgical procedure with or without general anesthesia in which a major body cavity was penetrated and exposed, or a substantial impairment

of physical or physiological functions was produced. Four subjects in this arm did not participate in the other arms.

# Control and Prevention of Bleeding Episodes

A total of 636 bleeding events were observed by 114 subjects in the fixed weekly interval prophylaxis, individualized interval prophylaxis, and the episodic (on-demand) arms. The median total dose to treat a bleeding episode was 46.99 IU/kg (interquartile range: 33.33, 62.50). Assessment of response to each injection was recorded by subjects at 8-12 hours after treatment. Efficacy in control of bleeding episodes is summarized in Table 6.

**Table 6:** Efficacy in Control of Bleeding

New Bleeding Episodes	(n=636)
Number of injections to treat bleeding episodes	
1 injection	575 (90.4%)
2 injections	44 (6.9%)
3 injections	17 (2.7%)
Response* to first injection	(n=613)
Excellent or good	513 (83.7%)
Moderate	90 (14.7%)
No response	10 (1.6%)

<sup>\*</sup>Excellent: abrupt pain relief and/or improvement in signs of bleeding; Good: definite pain relief and/or improvement in signs of bleeding but possibly requiring another injection in 1-2 days; Moderate: probable or slight beneficial effect and requiring more than one injection; No response: no improvement, or worsening. Response evaluated at approximately 8 hours after treatment.

### Routine Prophylaxis

Using a negative binomial model, a reduction in annualized bleeding rate (ABR) of 83% (76-89%) for subjects in the fixed weekly interval arm and a reduction of 87% (80-92%) for subjects in the individualized interval arm compared to the episodic (on-demand) treatment arm was observed.

The median duration of treatment on study was 51.4 weeks (range <1-77). A comparison of the ABRs in subjects evaluable for efficacy is summarized in Table 7.

Table 7: Median Annualized Bleeding Rate (ABR) by Treatment Arm

Bleeding Episode Etiology	Prophylaxis Fixed Weekly Interval (N=61)	Prophylaxis Individualized Interval (N=26)	Episodic (On Demand) (N=27)
Overall ABR	2.95	1.38	17.69
(IQR)*	(1.01, 4.35)	(0.00, 3.43)	(10.77, 23.24)
Spontaneous ABR (IQR)*	1.04	0.88	11.78
	(0.00, 2.19)	(0.00, 2.30)	(2.62, 19.78)

# \* IQR=interquartile range

Five subjects (2 in prophylaxis fixed weekly interval arm, 3 in prophylaxis individualized interval arm) did not have sufficient data to be included in the efficacy analysis.

# Perioperative Management

Fourteen major surgical procedures were performed in 12 subjects, including 5 knee replacements, abdominal surgery and a complex dental procedure. Perioperative Factor IX replacement with ALPROLIX<sup>TM</sup> was by bolus infusion only. The safety of continuous infusion was not evaluated. Hemostasis was assessed by the investigator at 24 hours after surgery using a 4-point scale of excellent, good, fair, and none. The hemostatic response was rated as excellent (n=13) or good (n=1) in 100% of major surgeries. There were an additional 15 minor surgical procedures in 13 subjects. There was no clinical evidence of thrombotic complications in any of the subjects.

### 15 REFERENCES

1. Chitlur M, Warrier I, Rajpurkar M, et al. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). Haemophilia. 2009;15(5):1027-31.

# 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

# **How Supplied**

ALPROLIX<sup>TM</sup> is supplied as a kit comprising:

- one single-use rFIXFc vial,
- one pre-filled syringe containing 5 mL diluent and sealed with a plunger stopper and tipcap, and
- one sterile vial adapter (reconstitution device).

ALPROLIX<sup>TM</sup> vials are available in 500, 1000, 2000, or 3000 IU nominal dosage strengths. The actual Factor IX potency, expressed in IU is stated on every rFIXFc vial and kit carton label.

Strength	Kit NDC Number
500 IU	64406-911-01
1000 IU	64406-922-01
2000 IU	64406-933-01
3000 IU	64406-944-01

### Storage and Handling

- Store ALPROLIX<sup>TM</sup> in the original package in order to protect it from light.
- Store ALPROLIX<sup>TM</sup> at 2°C to 8°C (36°F to 46°F).
- If stored at room temperature, do not to exceed 30°C (86°F) for a single 6 month period. On the carton, record the date when the product was removed from refrigeration. Use the product before the end of this 6 month period or discard it. Do not place the product back into refrigeration after warming to room temperature.
- Do not freeze. Freezing will damage the pre-filled diluent syringe.
- Do not use product or diluent after the expiration date printed on the carton, vial or syringe.
- Reconstituted product may be stored at room temperature, not to exceed 30°C (86°F) for no longer than 3 hours. Protect from direct sunlight. Discard any product not used within 3 hours after reconstitution.

# 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- Advise patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).
- Advise patients to report any adverse reactions or problems following ALPROLIX<sup>TM</sup> administration to their physician or healthcare provider.
- Advise patients to contact their healthcare provider or treatment facility for further treatment and/or assessment if they experience a lack of a clinical response to Factor IX therapy, as this may indicate the development of an inhibitor.
- Inform patients of the early signs of hypersensitivity reactions (including hives, chest tightness, wheezing, difficulty breathing and swelling of the face) and anaphylaxis. Instruct patients to discontinue use of the product and contact their healthcare provider if these symptoms occur.

43297-02

Manufactured by Biogen Idec Inc. 14 Cambridge Center Cambridge, MA 02142 U.S. License #1697

#### **Patient Information**

# ALPROLIX<sup>TM</sup> /all' prō liks /

# [Coagulation Factor IX (Recombinant), Fc Fusion Protein]

Please read this Patient Information carefully before using ALPROLIX<sup>™</sup> and each time you get a refill, as there may be new information. This Patient Information does not take the place of talking with your healthcare provider about your medical condition or your treatment.

### What is ALPROLIX<sup>TM</sup>?

ALPROLIX<sup>TM</sup> is an injectable medicine that is used to help control and prevent bleeding in people with hemophilia B. Hemophilia B is also called congenital Factor IX deficiency.

Your healthcare provider may give you ALPROLIX<sup>TM</sup> when you have surgery.

### Who should not use ALPROLIX<sup>TM</sup>?

You should not use ALPROLIX<sup>TM</sup> if you are allergic to ALPROLIX<sup>TM</sup> or any of the other ingredients in ALPROLIX<sup>TM</sup>. Tell your healthcare provider if you have had an allergic reaction to any Factor IX product prior to using ALPROLIX<sup>TM</sup>.

# What should I tell my healthcare provider before using ALPROLIX<sup>TM</sup>?

Tell your healthcare provider about all of the medicines you take, including all prescription and non-prescription medicines, such as over-the-counter medicines, supplements, or herbal medicines

Tell your doctor about all of your medical conditions, including if you:

- are pregnant or planning to become pregnant. It is not known if ALPROLIX<sup>TM</sup> may harm your unborn baby.
- are breastfeeding. It is not known if ALPROLIX<sup>TM</sup> passes into breast milk or if it can harm your baby.
- have been told that you have inhibitors to Factor IX (because ALPROLIX<sup>TM</sup> may not work for you).

### How should I use ALPROLIXTM?

ALPROLIX<sup>TM</sup> should be administered as ordered by your healthcare provider. You should be trained on how to do infusions by your healthcare provider. Many people with hemophilia B learn to infuse their ALPROLIX<sup>TM</sup> by themselves or with the help of a family member.

See the **Instructions for Use** for directions on infusing ALPROLIX<sup>TM</sup>. The steps in the **Instructions for Use** are general guidelines for using ALPROLIX<sup>TM</sup>. Always follow any specific instructions from your healthcare provider. If you are unsure of the procedure, please ask your healthcare provider. Do not use ALPROLIX<sup>TM</sup> as a continuous intravenous infusion.

Contact your healthcare provider immediately if bleeding is not controlled after using ALPROLIX<sup>TM</sup>.

### What are the possible side effects of ALPROLIX<sup>TM</sup>?

Common side effects of ALPROLIX<sup>TM</sup> include headache and abnormal sensation in the mouth.

Allergic reactions may occur. Call your healthcare provider or get emergency treatment right away if you have any of the following symptoms: hives, chest tightness, wheezing, difficulty breathing, or swelling of the face.

ALPROLIX<sup>TM</sup> may increase the risk of forming abnormal blood clots in your body, especially if you have risk factors for developing blood clots.

Your body can also make antibodies called, "inhibitors," against ALPROLIX<sup>TM</sup>, which may stop ALPROLIX<sup>TM</sup> from working properly. Your healthcare provider may need to test your blood for inhibitors from time to time.

These are not all the possible side effects of ALPROLIX<sup>TM</sup>.

Talk to your healthcare provider about any side effect that bothers you or that does not go away.

### How should I store ALPROLIXTM?

Store ALPROLIX<sup>TM</sup> vials at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Do not freeze.

ALPROLIX<sup>TM</sup> vials may also be stored at room temperature up to 30°C (86°F) for a single 6 month period.

If you choose to store ALPROLIX<sup>TM</sup> at room temperature:

- Note on the carton the date on which the product was removed from refrigeration.
- Use the product before the end of this 6 month period or discard it.
- Do not return the product to the refrigerator.

Do not use product or diluent after the expiration date printed on the carton, vial or syringe.

### After Reconstitution:

- Use the reconstituted product as soon as possible; however, you may store the reconstituted product at room temperature up to 30°C (86°F) for up to 3 hours. Protect the reconstituted product from direct sunlight. Discard any product not used within 3 hours after reconstitution.
- Do not use ALPROLIX<sup>TM</sup> if the reconstituted solution is cloudy, contains particles or is not colorless.

# What else should I know about ALPROLIXTM?

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed here. Do not use ALPROLIX<sup>TM</sup> for a condition for which it was not prescribed. Do not share ALPROLIX<sup>TM</sup> with other people, even if they have the same symptoms that you have.

Manufactured by Biogen Idec Inc. 14 Cambridge Center Cambridge, MA 02142 U.S. License #1697

# PRODUCT MONOGRAPH

# **ALPROLIX<sup>TM</sup>**

Coagulation Factor IX (Recombinant), Fc Fusion Protein

Lyophilized Powder for Solution 250, 500, 1000, 2000 and 3000 IU/vial

Antihemorrhagic Blood Coagulation Factor IX

Biogen Idec Canada Inc. 90 Burnhamthorpe Road West, Suite 1100 Mississauga, Ontario L5B 3C3

Submission Control No: 163614 Date of Approval: March 20, 2014

March 20, 2014 Page 1 of 28

# **Table of Contents**

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION	3
SUMMARY PRODUCT INFORMATION	3
DESCRIPTION	3
INDICATIONS AND CLINICAL USE	3
CONTRAINDICATIONS	4
WARNINGS AND PRECAUTIONS	4
ADVERSE REACTIONS	6
DOSAGE AND ADMINISTRATION	7
OVERDOSAGE	10
ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY	10
STORAGE AND STABILITY	13
SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS	13
DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING	14
PART II: SCIENTIFIC INFORMATION	15
PHARMACEUTICAL INFORMATION	15
CLINICAL TRIALS	16
DETAILED PHARMACOLOGY	19
MICROBIOLOGY	19
TOXICOLOGY	19
REFERENCES	22
PART III. CONSUMER INFORMATION	23

### ALPROLIXTM

Coagulation Factor IX (Recombinant), Fc Fusion Protein

### PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION

### SUMMARY PRODUCT INFORMATION

Route of Administration	Dosage Form / Strength	Clinically Relevant Nonmedicinal Ingredients
Intravenous injection	Lyophilized powder nominally containing 250, 500, 1000, 2000, and 3000 IU/vial. The reconstituted product contains: 50, 100, 200, 400 and 600 IU/mL, respectively.	For a complete listing see Dosage Forms, Composition and Packaging section.

# **DESCRIPTION**

ALPROLIX<sup>TM</sup> (Coagulation Factor IX (Recombinant), Fc Fusion Protein) is formulated as a sterile, non-pyrogenic, preservative-free, white to off-white, lyophilized powder for intravenous administration in a single use vial. Liquid diluent for reconstitution is provided in a pre-filled syringe. The appearance of the reconstituted product should be clear to slightly opalescent and colourless.

# INDICATIONS AND CLINICAL USE

ALPROLIX™ (Coagulation Factor IX (Recombinant), Fc Fusion Protein) is a long-acting antihemophilic factor (recombinant) indicated in adults and children (≥12 years) with hemophilia B (congenital factor IX deficiency or Christmas disease) for:

- Routine prophylactic treatment to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes.
- Control and prevention of bleeding episodes.

# Geriatrics ( $\geq$ 65 years of age):

Clinical studies did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Dose selection for an elderly patient should be individualized.

### Pediatrics (< 12 years of age):

No data are available for patients below the age of 12 years.

March 20, 2014 Page 3 of 28

#### CONTRAINDICATIONS

ALPROLIX<sup>TM</sup> (Coagulation Factor IX (Recombinant), Fc Fusion Protein) is contraindicated in individuals who have manifested severe hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, to the product or its components.

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

### General

The clinical response to ALPROLIX<sup>TM</sup> (Coagulation Factor IX (Recombinant), Fc Fusion Protein) may vary. If bleeding is not controlled with the recommended dose, the plasma level of factor IX should be determined, and a sufficient dose of ALPROLIX should be administered to achieve a satisfactory clinical response. If the patient's plasma factor IX level fails to increase as expected or if bleeding is not controlled after ALPROLIX administration, the presence of an inhibitor (neutralizing antibodies) should be suspected, and appropriate testing performed (see Monitoring and Laboratory Tests).

# **Anaphylaxis and Severe Hypersensitivity Reactions:**

Allergic type hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, are possible with factor replacement therapies. The presence of inhibitors has been associated with allergic reactions with other factor IX replacement therapies. Advise patients to discontinue use of ALPROLIX if hypersensitivity symptoms occur and contact a physician and/or seek immediate emergency care. Severe hypersensitivity reactions were not observed in clinical trials; however, these have been known to occur with use of other factor IX replacement products.

### **Carcinogenesis and Mutagenesis**

No animal studies investigating carcinogenicity effects of ALPROLIX have been conducted.

ALPROLIX has not been evaluated in mutagenicity or chromosomal aberration assays.

### **Hematologic**

Thrombotic events with other factor IX products have been reported including in patients receiving continuous infusion through a central venous catheter. The safety and efficacy of ALPROLIX administration by continuous infusion have not been established (see Dosage and Administration).

# **Thromboembolic Complications:**

The use of factor IX containing products has been associated with the development of thromboembolic complications (e.g., pulmonary embolism, venous thrombosis, and arterial thrombosis). Due to the potential risk for thromboembolic complications, monitor patients on ALPROLIX for early signs of vascular thrombotic events.

### Hepatic/Biliary/Pancreas

Specific studies of ALPROLIX in patients with hepatic impairment have not been performed.

March 20, 2014 Page 4 of 28

### **Immune**

# **Neutralizing Antibodies (Inhibitors):**

Patients using ALPROLIX should be monitored for the development of factor IX inhibitors by appropriate clinical observations and laboratory tests. Inhibitors have been reported with factor replacement therapy in the treatment of hemophilia B. If the patient's plasma factor IX level fails to increase as expected or if bleeding is not controlled after ALPROLIX administration, the presence of an inhibitor (neutralizing antibodies) should be suspected, and appropriate testing performed (see Monitoring and Laboratory Tests).

Patients with factor IX inhibitors may be at an increased risk of anaphylaxis upon subsequent challenge with factor IX. Patients experiencing allergic reactions should be evaluated for the presence of an inhibitor. Patients should be observed closely for signs and symptoms of acute hypersensitivity reactions, particularly during the early phases of exposure to product.

### Renal

ALPROLIX has not been studied in patients with renal impairment.

Nephrotic syndrome has been reported following attempted immune tolerance induction in hemophilia B patients with factor IX inhibitors. The safety and efficacy of using ALPROLIX for immune tolerance induction have not been established.

### **Sexual Function/Reproduction**

ALPROLIX has not been evaluated in animal fertility studies. It is not known whether ALPROLIX can affect fertility or sperm development in hemophilia B patients. No impact on male or female reproductive organs was shown in toxicology studies in rats and monkeys.

# **Special Populations**

### **Pregnant Women:**

ALPROLIX should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk. Animal reproductive studies have not been conducted with ALPROLIX. Based on the rare occurrence of hemophilia B in women, experience regarding the use of factor IX during pregnancy is not available. It is not known whether ALPROLIX can affect reproductive capacity or cause fetal harm when given to pregnant women.

### **Nursing Women:**

ALPROLIX should only be administered to nursing mothers if clinically indicated. Lactation studies have not been conducted with ALPROLIX. It is not known whether ALPROLIX is excreted into human milk. Caution should be exercised if ALPROLIX is administered to nursing mothers.

### Pediatrics ( $\geq$ 12 years of age):

Safety and efficacy of ALPROLIX have been evaluated in 11 previously treated patients aged between 12 to 17 years old in one clinical trial: 9 of them received ALPROLIX as routine prophylaxis and 2 of them received ALPROLIX episodically for control of bleeding. No dose

March 20, 2014 Page 5 of 28

adjustment is required.

No data are available for patients below the age of 12 years.

# Geriatrics ( $\geq$ 65 years of age):

Clinical studies of ALPROLIX did not include sufficient numbers of subjects aged 65 years and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Dose selection for an elderly patient should be individualized (see Dosage and Administration).

# **Monitoring and Laboratory Tests**

Monitor plasma factor IX activity levels by performing the one-stage clotting assay to confirm adequate factor IX levels have been achieved and maintained, when clinically indicated. Factor IX results can be affected by the type of aPTT reagent used. Measurement with a one-stage clotting assay utilizing a kaolin-based aPTT reagent will likely result in an underestimation of activity level.

Monitor for the development of factor IX inhibitors. If bleeding is not controlled with ALPROLIX and the expected factor IX activity plasma levels are not attained, perform an assay to determine if factor IX inhibitors are present (use Bethesda Units to titer inhibitors).

### ADVERSE REACTIONS

# **Adverse Drug Reaction Overview**

The most common adverse drug reactions observed in the clinical trial (incidence  $\geq$  1%) were headache and oral paresthesia.

A serious adverse reaction of obstructive uropathy was reported in a subject with hematuria who developed an obstructing clot in the urinary collecting system. The event resolved with hydration and the subject continued prophylactic treatment with ALPROLIX<sup>TM</sup> (Coagulation Factor IX (Recombinant), Fc Fusion Protein).

### **Clinical Trial Adverse Drug Reactions**

Because clinical trials are conducted under very specific conditions the adverse reaction rates observed in the clinical trials may not reflect the rates observed in practice and should not be compared to the rates in the clinical trials of another drug. Adverse drug reaction information from clinical trials is useful for identifying drug-related adverse events and for approximating rates.

In a multi-center, open-label prospective clinical study with ALPROLIX, 123 previously treated patients (PTPs) were evaluated: 63 patients had <50 exposure days (EDs) and 60 subjects had ≥50 EDs during the study.

Adverse drug reactions (ADRs) were reported in 10 of 119 (8.4%) subjects treated with routine prophylaxis or episodic (on-demand) therapy. Adverse drug reactions are considered adverse events assessed by the investigator as related or possibly related to treatment with ALPROLIX.

March 20, 2014 Page 6 of 28

Adverse drug reactions are summarized in Table 1.

No subject was withdrawn from study due to an adverse drug reaction. No inhibitors were detected and no events of anaphylaxis were reported in the study.

Table 1: Adverse Drug Reactions reported for ALPROLIX in subjects with at least one Adverse Event

MedDRA System Organ Class	MedDRA Preferred Term	N=119* Number of Subjects N (%)	Frequency Category
Nervous system disorders	Headache Dizziness Dysgeusia	2 (1.7) 1 (0.8) 1 (0.8)	Common Uncommon Uncommon
Gastrointestinal disorders	Paresthesia oral Breath odor	2 (1.7) 1 (0.8)	Common Uncommon
General disorders and administration site conditions	Fatigue Infusion site pain	1 (0.8) 1 (0.8)	Uncommon Uncommon
Cardiac disorders	Palpitations	1 (0.8)	Uncommon
Renal and urinary disorders	Obstructive uropathy	1 (0.8)	Uncommon
Vascular disorders	Hypotension	1 (0.8)	Uncommon

Legend: ADR frequency is based upon the following scale: Very Common (≥1/10); Common (≥1/100 - <1/10),

Uncommon ( $\ge 1/1,000 - <1/100$ ), Rare ( $\ge 1/10,000 - <1/1,000$ ), Very Rare (<1/10,000)

### DRUG INTERACTIONS

### **Drug-Drug Interactions**

There are no known drug interactions reported with ALPROLIX. No drug interactions studies have been performed.

### **Drug-Food Interactions**

There is no known effect of food on exposure of ALPROLIX. Therefore, ALPROLIX may be taken with or without food.

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

# **Dosing Considerations**

# For intravenous use only after reconstitution

- Treatment with ALPROLIX should be initiated under the supervision of a healthcare professional experienced in the treatment of hemophilia B.
- Each vial of ALPROLIX has the rFIX potency in International Units (IU) stated on the label.

March 20, 2014 Page 7 of 28

<sup>\*119</sup> previously treated patients (PTPs) on routine prophylaxis or episodic (on-demand) therapy.

- Dosage and duration of treatment depend on the severity of the factor IX deficiency, the location and extent of bleeding, and the patient's clinical condition.
- Careful control of replacement therapy is especially important in cases of major surgery or life-threatening bleeding episodes.

### **Recommended Dose and Dosage Adjustment**

Although dosing can be estimated by the guidelines below, it is recommended that standard routine laboratory tests such as factor IX activity assays be performed (see Warnings and Precautions, and Pharmacokinetics). Factor IX activity measurements in the clinical laboratory can be affected by the type of aPTT reagent or reference standard used (see Monitoring and Laboratory Tests).

# **Method of Calculating Initial Estimated Dose:**

1 IU of ALPROLIX per kg body weight is expected to increase the circulating level of factor IX by 1% (IU/dL).

No dose adjustment for recovery is generally required. Since patients may vary in their pharmacokinetic (e.g., half-life, in vivo recovery) and clinical responses to ALPROLIX, the expected in vivo peak increase in factor IX level expressed as IU/dL (or % of normal) or the required dose can be estimated using the following formulas:

### **Dosing for Routine Prophylaxis:**

The recommended starting regimens are either:

- 50 IU/kg once weekly, OR
- 100 IU/kg once every 10-14 days.

Either regimen may be adjusted based on individual response (see Pharmacokinetics).

March 20, 2014 Page 8 of 28

# **Dosing for Control and Prevention of Bleeding Episodes:**

The following table can be used to guide dosing in bleeding episodes:

Severity of Bleeding	Factor IX Level Required (IU/dL or % of normal)	Dose (IU/kg)/Frequency of Doses (hrs)
Minor and Moderate	30 - 60	30 - 60 IU/kg
For example: Joint, superficial muscle/no neurovascular compromise (except iliopsoas), superficial soft tissue, mucous membranes		Repeat every 48 hours if there is further evidence of bleeding
Major	80 - 100	80 - 100 IU/kg
For example: Iliopsoas and deep muscle with neurovascular injury, or substantial blood loss; Retroperitoneum, CNS		A repeat dose at 80 IU/kg should be considered after 6-10 hours and then every 24 hours for the first 3 days.
		Based on the long half-life of ALPROLIX, the dose may be reduced and frequency of dosing may be extended after day 3 to every 48 hours.

Adapted from: Roberts and Eberst, WFH 2008, and WFH 2012

Subsequent doses and duration of treatment depends on the individual clinical response, the severity of the factor IX deficiency, and the location and extent of bleeding (see Pharmacokinetics).

# Administration

ALPROLIX is administered by intravenous (IV) injection after reconstitution with 0.325% sodium chloride solution.

# Detailed instructions for preparation and administration are included in Part III: Consumer Information.

Always wash your hands with soap and water before preparing the product for administration. Check the expiration date of the package. Use aseptic technique (clean and germ-free) and a flat work surface during the reconstitution procedure.

ALPROLIX should be administered using the infusion set provided with the drug product, and the pre-filled diluent syringe provided.

Reconstitute lyophilized ALPROLIX powder for injection with the supplied diluent (0.325% sodium chloride solution) from the pre-filled syringe provided. Gently rotate the vial until all of the powder is dissolved.

After reconstitution, the solution is drawn back into the syringe. The solution should be clear to

March 20, 2014 Page 9 of 28

slightly opalescent and colourless.

The injection should be given intravenously over approximately 10 minutes. The rate of administration should be determined by the patient's comfort level.

Dispose of all unused solution, empty vials, and used needles and syringes in an appropriate container and dispose of according to local requirements.

### **OVERDOSAGE**

For management of a suspected drug overdose, contact your regional Poison Control Centre.

No symptoms of overdose have been reported.

# ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY

# **Mechanism of Action**

ALPROLIX (Coagulation Factor IX (Recombinant), Fc Fusion Protein) is a long-acting, fully recombinant, fusion protein comprising human coagulation factor IX (FIX) covalently linked to the Fc domain of human immunoglobulin G1 (IgG1) and produced by recombinant DNA technology.

Factor IX (FIX) is an approximately 55 kDa vitamin K-dependent serine protease, which is an essential clotting factor in the coagulation cascade critical to the hemostasis process. FIX is normally converted to activate FIX (FIXa) by the activated factor VII/Tissue Factor complex or by activated factor XI. FIXa forms a complex with activated factor VIII on phospholipid surfaces to convert factor X to activated factor X, and which ultimately converts prothrombin to thrombin and leads to the formation of a fibrin clot.

Hemophilia B patients have a deficiency of functional FIX, which results in prolonged bleeding after trauma and recurrent spontaneous bleeds into soft tissue and joints. The FIX portion of ALPROLIX has similar structural and functional characteristics as endogenous FIX and promotes hemostasis by correcting the deficiency of functional FIX.

The other portion of ALPROLIX is the Fc region of human immunoglobulin G1 (IgG1) which binds with the neonatal Fc receptor (FcRn). This receptor is expressed throughout life by endothelial cells and circulating monocytes, and is part of a naturally occurring pathway that is responsible for the long circulating half-life of Fc-containing proteins such as immunoglobulins. These cells internalize serum proteins, and those proteins that do not bind to this recycling receptor proceed to the lysosome and are degraded. In contrast, IgG binds to FcRn in acidic endosomal compartments and is recycled back into circulation, thus extending its serum half-life. ALPROLIX binds to FcRn thereby utilizing this same naturally occurring pathway to delay lysosomal degradation and allow for longer plasma half-life than endogenous FIX.

ALPROLIX is used as a replacement therapy to increase plasma levels of factor IX activity, thereby enabling a temporary correction of the factor deficiency and correction of the bleeding

March 20, 2014 Page 10 of 28

tendency.

### **Pharmacodynamics**

Hemophilia B is a bleeding disorder characterized by a deficiency of functional clotting factor IX (FIX), which leads to prolonged clotting time in the activate partial thromboplastin time (aPTT) assay, a conventional in vitro test for the biological activity of FIX. Treatment with ALPROLIX shortens the aPTT over the effective dosing period.

### **Pharmacokinetics**

The pharmacokinetics of ALPROLIX compared with BeneFIX® (coagulation Factor IX (recombinant)) were evaluated following a 10-minute IV injection in 22 evaluable subjects from a clinical study. The subjects underwent a washout period of 5 days prior to receiving 50 IU/kg of BeneFIX. Pharmacokinetic sampling was conducted pre-dose followed by assessments at 8 time points up to 96 hours post-dose. Following a washout period of 120 hours (5 days), the subjects received a single dose of 50 IU/kg of ALPROLIX. Pharmacokinetic samples were collected pre-dose and then subsequently at 11 time points up to 240 hours (10 days) post-dose. A repeat pharmacokinetic evaluation of ALPROLIX was conducted at week 26.

Pharmacokinetic parameters were estimated based on the plasma FIX activity over time profile. A central laboratory analyzed all of the PK study plasma samples utilizing a one-stage clotting assay with a silica-based aPTT reagent (Auto APTT, Trinity Biotech) calibrated against factor IX plasma standards. For ALPROLIX, the maximum activity (Cmax) was observed immediately following injection, e.g. at 10 minutes from the start of dosing. The geometric mean increase in circulating FIX activity from pre-injection level was 0.92 IU/dL per IU/kg and the elimination half-life was 82 hours. This half-life is influenced by the Fc region of ALPROLIX, which in animal models was shown to be mediated by the FcRn cycling pathway. The ALPROLIX pharmacokinetic profile was stable over repeated dosing as shown by comparable pharmacokinetic parameters at week 26.

March 20, 2014 Page 11 of 28

A summary of pharmacokinetic parameters for ALPROLIX and BeneFIX are presented in Table 2.

Table 2: Summary of Pharmacokinetic Parameters of ALPROLIX (rFIXFc) and BeneFIX (rFIX)

PK Parameters <sup>1</sup>	ALPROLIX (95% CI)	BeneFIX (95% CI)	Ratio of ALPROLIX to BeneFIX (95% CI)
	N=22	N=22	N=22
C <sub>max</sub> (IU/dL)	40.81	43.08	0.95
	(33.60, 49.58)	(36.69, 50.59)	(0.81, 1.11)
AUC/Dose	31.32	15.77	1.99
(IU*h/dL per IU/kg)	(27.88, 35.18)	(14.02, 17.74)	(1.82, 2.17)
$t_{1/2\alpha}\left(h\right)$	5.03	2.41	2.09
	(3.20, 7.89)	(1.62, 3.59)	(1.18, 3.68)
$t_{1/2\beta}\left(h\right)$	82.12	33.77	2.43
	(71.39, 94.46)	(29.13, 39.15)	(2.02, 2.92)
CL (mL/h/kg)	3.19	6.34	0.50
	(2.84, 3.59)	(5.64, 7.13)	(0.46, 0.55)
MRT (h)	98.60	41.19	2.39
	(88.16, 110.29)	(35.98, 47.15)	(2.12, 2.71)
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	314.8	261.1	1.21
	(277.8, 356.8)	(222.9, 305.9)	(1.06, 1.38)
Incremental Recovery (IU/dL per IU/kg)	0.92	0.95	0.97
	(0.77, 1.10)	(0.81, 1.10)	(0.84, 1.12)
Time to 1% at 50 IU/kg (days)	11.22	5.09	2.21
	(10.20, 12.35)	(4.58, 5.65)	(2.04, 2.39)

<sup>1</sup>PK parameters are presented in geometric mean (95% CI)

Abbreviations: CI = confidence interval;  $C_{max}$  = maximum activity; AUC = area under the FIX activity time curve;  $t_{1/2\alpha}$  = distribution half-life;  $t_{1/2\beta}$  = elimination half-life; CL = clearance; MRT = mean residence time;  $V_{ss}$  = volume of distribution at steady-state

# **Special Populations and Conditions**

# **Pediatrics:**

The pharmacokinetics of ALPROLIX have not been evaluated in pediatric patients with hemophilia B below the age of 12. No dose adjustment is required.

# **Geriatrics:**

Clinical studies of ALPROLIX did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over

March 20, 2014 Page 12 of 28

to determine whether they respond differently from younger subjects. Dose selection for an elderly patient should be individualized.

# **Renal Impairment:**

ALPROLIX has not been studied in patients with renal impairment.

### **Hepatic Impairment:**

Specific studies of ALPROLIX in patients with hepatic impairment have not been performed.

### STORAGE AND STABILITY

Store unopened vials at 2°C to 8°C. The product may be stored at room temperature (15°C to 30°C) for a single 6-month period. The date that the product is removed from refrigeration should be noted on the carton. The product must be used or discarded before the end of this 6-month period. Do not use ALPROLIX after the expiry date on the label.

Protect from light.

Do not freeze the pre-filled syringe.

Product after reconstitution: The reconstituted product can be stored at room temperature (15°C to 30°C) for 3 hours. Protect from direct sunlight. If it is not used within 3 hours, it must be discarded. The appearance of the reconstituted product should be clear to slightly opalescent and colourless

# SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS

### **Reconstituted Solutions:**

Detailed instructions for preparation and administration are included in **Part III: Consumer Information**. Patients should follow the specific reconstitution and administration procedures provided by their physicians.

Always wash your hands before performing the following procedures. Aseptic technique should be used during the reconstitution procedure.

ALPROLIX (Coagulation Factor IX (Recombinant), Fc Fusion Protein) will be administered by intravenous (IV) injection after reconstitution with 0.325% sodium chloride solution (diluent).

March 20, 2014 Page 13 of 28

# **Parenteral Products (for reconstitution before use)**

Vial Size	Volume of Diluent to	Nominal Concentration
	be added to vial	per mL
250 IU	5 mL	50 IU
500 IU	5 mL	100 IU
1000 IU	5 mL	200 IU
2000 IU	5 mL	400 IU
3000 IU	5 mL	600 IU

Dispose of all the materials of the packaging in accordance with local requirements.

# DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING

ALPROLIX<sup>TM</sup> (Coagulation Factor IX (Recombinant), Fc Fusion Protein) is formulated as a sterile, preservative-free, non-pyrogenic, lyophilized, white to off-white powder to cake, for intravenous administration in a single use vial.

Each single-use vial contains nominally 250, 500, 1000, 2000 or 3000 International Units (IU) of ALPROLIX. Actual Factor IX activity in International Units is stated on the label of each ALPROLIX vial and carton.

The diluent (Sterile Sodium Chloride Solution, 0.325%) is provided as a liquid in a pre-filled syringe.

When reconstituted with provided diluent, the product contains sucrose, sodium chloride, L-histidine, mannitol, and polysorbate 20.

March 20, 2014 Page 14 of 28

## PART II: SCIENTIFIC INFORMATION

### PHARMACEUTICAL INFORMATION

## **Drug Substance**

Proper name: Coagulation Factor IX (Recombinant), Fc Fusion Protein

Chemical name: Blood coagulation factor IX (synthetic human) fusion protein with

immunoglobulin G1 (synthetic human Fc domain fragment), (421->6'), (424 ->9')-bis(disulfide) with immunoglobulin G1 (synthetic

human Fc domain fragment)

Molecular formula and molecular mass: The theoretical molecular weight based on

the amino acid sequence of rFIXFc, without

posttranslational modifications is

approximately 98kDa.

### **Product Characteristics**

rFIXFc is a long-acting, fully recombinant fusion protein consisting of human coagulation factor IX (FIX) covalently linked to the Fc domain of human immunoglobulin G1 (IgG1). The factor IX portion of Coagulation Factor IX (Recombinant), Fc Fusion has a primary amino acid sequence that is identical to the Thr<sup>148</sup> allelic form of plasma derived factor IX and has structural and functional characteristics similar to endogenous factor IX. The Fc domain of Coagulation Factor IX (Recombinant), Fc Fusion contains the hinge, CH2, CH3 regions of IgG1. Coagulation Factor IX (Recombinant), Fc Fusion contains 869 amino acids with a molecular weight of approximately 98 kilodaltons.

Coagulation Factor IX (Recombinant), Fc Fusion is produced by recombinant DNA technology in a human embryonic kidney (HEK) cell line, which has been extensively characterized. The cell line expresses Coagulation Factor IX (Recombinant), Fc Fusion into a defined cell culture medium that does not contain any proteins derived from animal or human sources. Coagulation Factor IX (Recombinant), Fc Fusion is purified by a series of chromatography steps that does not require use of a monoclonal antibody. The process includes multiple viral clearance steps including 15 nm virus-retaining nano-filtration. No human or animal additives are used in the cell culture, purification, and formulation processes.

March 20, 2014 Page 15 of 28

### **CLINICAL TRIALS**

## Study design and patient demographics

The safety, tolerability, efficacy and pharmacokinetics of ALPROLIX was evaluated in a multicenter, open-label, prospective study designed to assess the efficacy of ALPROLIX in the treatment of bleeding episodes and in the prevention of bleeding episodes in each of two prophylactic treatment regimens (fixed weekly and individualized interval). A total of 123 previously treated patients (PTPs) aged 12 to 71 with severe hemophilia B (≤2% endogenous FIX activity) were followed for up to 77 weeks.

Subjects were to be assigned to treatment arms according to the standard of care and Investigator decision, following discussion with each subject. The assessment of clinical response to ALPROLIX treatment for bleeding was performed by subjects. Using the eDiary, each subject rated the treatment response to any bleeding episode. Responses were recorded using a 4-point scale: excellent, good, moderate and no response.

Table 3: Summary of study design and patient demographics

Study #	Trial design	Dosage, route of administration and duration	Study subjects (n=number)	Median age (Range)	Gender
Phase 3 Study	Open-label, multicenter	Arm 1: Individualized dose (IV) every 7 days	63	28 (12, 71)	male
		Arm 2: 100 IU/kg (IV) at individualized intervals	29	33 (12, 62)	
		Arm 3: As needed for treatment of bleeding episodes	27	36 (14, 64)	
		Arm 4: As needed for maintaining hemostasis during surgery	12	34.5 (17, 61)	

March 20, 2014 Page 16 of 28

## **Study results**

## **Efficacy in Routine Prophylaxis:**

In the clinical study, 121 subjects were followed for a median duration of 51.4 weeks (range <1-77). Of the 114 subjects assessed for efficacy, 87 received prophylaxis (fixed weekly interval (n=61) or individualized interval (n=26)) and 27 received episodic treatment. The observed median annualized bleeding rate (ABR) was 2.95 for subjects in the fixed weekly interval prophylactic regimen arm, and 1.38 for subjects in the individualized interval prophylactic arm (Table 4).

Table 4: Annualized Bleed Rate (ABR) by Prophylaxis Arm

	Prophylaxis Fixed Weekly Interval (N=61)	Prophylaxis Individualized Interval (n=26)
Median Overall ABR	2.95	1.38
(range)	(0.0, 12.8)	(0.0, 8.9)
Median Spontaneous ABR	1.04	0.88
(range)	(0.0, 10.8)	(0.0, 6.2)
Median Traumatic ABR	0.99	0.00
(range)	(0.0, 5.2)	(0.0, 8.4)

A comparison of the estimated number of bleeding episodes per subject in the 12 months prior to study start, which was based on data provided by the investigator and derived from source documentation in the subject's medical records, to the estimated annualized number of on study bleeding episodes per subject for subjects on a prior prophylaxis regimen is shown in Table 5.

Table 5: Estimated number of bleeding episodes per subject in the prior 12 months as compared to the estimated annualized number of bleeding episodes per subject on-study

	Prophylaxis (Arm 1) Fixed Weekly Interval	Prophylaxis (Arm 2) Individualized Interval
Number of subjects on prophylactic regimen prior study	29	10
Negative binomial model estimated annualized number of bleeding episodes per subject (95% CI)		
Prior 12 months	4.81 (3.07, 7.52)	2.48 (1.42, 4.34)
On-study	2.56 (1.84, 3.56)	1.51 (0.56, 4.06)

9 out of 48 subjects who were on prophylactic treatment regimen prior to study were excluded from the analysis: 3 subjects did not have sufficient data to be included in the efficacy analysis, 4 subjects had missing pre-study estimated number of bleeding episodes in 12 months and 2 subjects were on sports prophylaxis rather than a routine prophylaxis regimen.

March 20, 2014 Page 17 of 28

## **Efficacy in Control of Bleeding:**

A total of 636 bleeding events were observed in the fixed dose, fixed interval, and the episodic (on-demand) arms. The number of injections to treat bleeding episodes and the dose are summarized in Table 6.

Table 6: Summary of Bleeding Episodes and dose of ALPROLIX in Arms 1, 2 and 3 combined

New Bleeding Episodes	(N=636)
# of injections to treat bleeding episodes	
1 injection	575 (90.4%)
2 injections	44 (6.9%)
3 injections	17 (2.7%)
Median dose per injection (IU/kg) to treat a bleeding episode	46.07
(range)	(7.9, 111.1)
Median total dose (IU/kg) to treat a bleeding episode (range)	46.99
	(7.9, 263.9)

In the episodic (on-demand) arm, the observed median annualized bleed rate was 17.69. The median spontaneous annualized bleed rate was 11.78 and the median traumatic annualized bleed rate was 2.21.

The response to each injection for a bleeding episode was evaluated and recorded by subjects at 8 to 12 hours post-treatment. A total of 714 injections have been administered for 636 bleeding episodes; 690 out of 714 injections were evaluated (Table 7).

Table 7: Subject's Assessment of Response to ALPROLIX Injections by Type of Bleeds and Location of Bleeds (Arms 1, 2 and 3 Combined)

Type / Location of Bleeds	Number of Injection	Excellent	Good	Moderate	No response	
Spontaneous bleeding episodes	438	168 (38.4%)	197 (45.0%)	65 (14.8%)	8 (1.8%)	
Traumatic bleeding episodes	218	61 (28.0%)	116 (53.2%)	35 (16.1%)	6 (2.8%)	
Unknown Type bleeding episodes	34	9 (26.5%)	15 (44.1%)	10 (29.4%)	0 (0.0%)	
Joint bleeds	526	193 (36.7%)	237 (45.1%)	85 (16.2%)	11 (2.1%)	
Muscle bleeds	152	39 (25.7%)	94 (61.8%)	18 (11.8%)	1 (0.7%)	
Internal bleeds	33	7 (21.2%)	9 (27.3%)	14 (42.4%)	3 (9.1%)	
Skin bleeds	38	14 (36.8%)	16 (42.1%)	7 (18.4%)	1 (2.6%)	

March 20, 2014 Page 18 of 28

## **Impact on Quality of Life:**

Quality of Life was measured using the HAEM-A-QOL, a quality of life instrument specific to hemophilia. HAEM-A-QOL was performed in a subset of adult subjects (aged 18 and older) in the prophylactic treatment arms. Lower scores represent better quality of life; therefore, a negative change from baseline represents improvement during the course of the study. Change from baseline at Week 26 in the combined prophylaxis arms by pre-study regimen are summarized in Table 8

Table 8: Median Change from Baseline for the Haem-A-QOL Questionnaire (Fixed Weekly Interval and Individualized Interval Arms Pooled)

	Pre-Study Reg	Pre-Study Regimen					
	Prophylaxis			Episodic (On-demand)			
	N	Change f	rom baseline	N	Change from baseline		
<b>Total Score</b>	27	-6.82	(-22.8, 6.1)	26	-6.25	(-25.5, 12.8)	
Domains, during the pas	t month						
1. Physical Health	27	-10.00	(-45.0, 20.0)	31	-15.00	(-60.0, 15.0)	
2. Feeling	27	0.00	(-43.8, 50.0)	31	0.00	(-43.8, 62.5)	
3. View of Yourself	27	-5.00	(-25.0, 15.0)	30	-5.00	(-35.0, 25.0)	
4. Sports and leisure	22	-7.50	(-70.0, 25.0)	21	-20.00	(-40.0, 35.0)	
5. Work and school	22	0.00	(-31.3, 52.1)	25	-6.25	(-31.3, 18.8)	
6. Dealing with	27	0.00	(-100.0, 100.0)	31	-8.33	(-66.7, 75.0)	
hemophilia							
7. Treatment	27	-6.25	(-18.8, 18.8)	31	0.00	(-53.1, 37.5)	
Domains, recently							
8. Future	26	-5.00	(-25.0, 10.0)	30	0.00	(-30.0, 20.0)	
9. Family Planning	15	0.00	(-29.2, 12.5)	13	0.00	(-43.8, 25.0)	
10. Partnership and	26	0.00	(-50.0, 66.7)	30	0.00	(-25.0, 25.0)	
sexuality							
NOTE: summary statistic	s are median (mir	imum, max	kimum)				

### DETAILED PHARMACOLOGY

See ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY

### **MICROBIOLOGY**

Not applicable.

### **TOXICOLOGY**

Results of repeat-dose studies in two animal species, rats and monkeys, using IV administration, revealed no safety findings relevant to use in humans. Rats were dosed for 4 weeks while monkeys were dosed for 5 and 27 weeks in 2 separate studies. The highest dose, 1000 IU/kg, provides a safety margin of 20-fold relative to a starting dose of 50 IU/kg for patients and a 10-fold relative to a starting dose of 100 IU/kg for patients. There were no concerns for local tolerance or thrombogenic potential based on rabbit studies.

March 20, 2014 Page 19 of 28

Study Number and Title	Species	Dose and Frequency	Key Findings
Repeat-Dose Toxicology	Studies		
4-Week IV Dose Toxicity and PK Study of FIXFc in Rats Followed by a 4- Week Recovery Period	Sprague-Dawley Rats	0, 50, 200 and 1000 IU/kg Every 4 days for 4 weeks (8 IV doses)	Repeat doses were well-tolerated  Antibodies to rFIXFc (≈50% at 50 and 200 IU/kg and ≈75% at 1000 IU/kg)  NOAEL was 1000 IU/kg
5-Week IV Dose Toxicity and PK Study of FIXFc in Cynomolgus Monkeys Followed by a 4-week Recovery Period	Cynomolgus Monkeys	0, 50, 200 and 1000 IU/kg Once weekly IV for 5 weeks	Repeat doses were well-tolerated  Dose-related increases in Antibodies to rFIXFc  Transient increases in PT, primarily at 1000 IU/kg (artifact of in vitro assay conditions)  NOAEL was 1000 IU/kg  Transient increases in PT were an artifact due to high plasma concentrations of rFIXFc which interfered with in vitro assay conditions used to measure PT.
27-Week IV Dose Toxicity and PK Study of FIXFc in Cynomolgus Monkeys Followed by a 4-Week Recovery Period	Cynomolgus Monkeys	0, 50, 200 and 1000 IU/kg Once weekly IV for 27 weeks	Repeat doses were well-tolerated Hypersensitivity (2 of 12 high dose animals) Antibodies to rFIXFc (18 of 28 treated animals); no neutralization of endogenous FIX NOAEL was 1000 IU/kg
<b>Local Tolerance Study</b>			
Single Dose IV and Paravenous Local Tolerance Study of Lyophilized rFIXFc in New Zealand White Rabbits	New Zealand White Rabbits	Formulation 1: 198 IU/kg Formulation 2: 110 IU/kg Single dose (IV and PV)	Single administration (IV or PV) of rFIXFc was well-tolerated  There were no local injection site reactions attributed to either lot of rFIXFc
Thrombogenicity Studies	8		
Evaluation of the Thrombogenic Potential of FIXFc Using the Wessler Stasis Model in New Zealand White Rabbits	New Zealand White Rabbits	50, 200, 987 IU/kg Single dose (IV)	No enhancement of thrombus formation compared to saline or BeneFIX

March 20, 2014 Page 20 of 28

Study Number and Title	Species	Dose and Frequency	Key Findings
Evaluation of Thrombogenic Potential of FIXFc Phase 3a DP Using the Wessler Stasis Model in New Zealand White Rabbits	New Zealand White Rabbits	50, 200, 1000 IU/kg Single dose (IV)	No enhancement of thrombus formation compared to saline and vehicle  Reduced thrombus formation compared to BeneFIX

IV = intravenous; PT = prothrombin time; PV = paravenous

March 20, 2014 Page 21 of 28

### REFERENCES

Hemophilia of Georgia. Protocols for the treatment of hemophilia and von Willebrand disease. Treatment of Hemophilia [Internet]. February 2012. Available from: <a href="http://www.hog.org/publications/page/protocols-for-the-treatment-of-hemophilia-and-von-willebrand-disease-2">http://www.hog.org/publications/page/protocols-for-the-treatment-of-hemophilia-and-von-willebrand-disease-2</a>. Accessed March 13, 2014.

Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV et al. Phase 3 Study of Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein in Hemophilia B. N Engl J Med 2013; 369:2313-23.

Roberts HR, Eberst ME. Current management of hemophilia B. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1993; 7(6):1269-1280.

Shapiro AD, Ragni MV, Valentino LA et al. Recombinant factor IX-Fc fusion protein (rFIXFc) demonstrates safety and prolonged activity in a phase 1/2a study in hemophilia B patients. *Blood* 2012; 119(3):666-672.

Srivastava A, Brewer AK, Mauyser-Bunschoten EP et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. 2013 Jan; 19(1):e1-47.

March 20, 2014 Page 22 of 28

### PART III: CONSUMER INFORMATION

ALPROLIX<sup>TM</sup> [pronounced all' prō liks] Coagulation Factor IX (Recombinant), Fc Fusion Protein

This leaflet is part III of a three-part "Product Monograph" published when ALPROLIX was approved for sale in Canada and is designed specifically for Consumers. This leaflet is a summary and will not tell you everything about ALPROLIX. Contact your doctor or pharmacist if you have any questions about the drug.

## ABOUT THIS MEDICATION

### What the medication is used for:

- ALPROLIX is used to help control and prevent bleeding in people with hemophilia B. Hemophilia B is also called congenital factor IX deficiency or Christmas disease.
- Adults and children ≥12 years of age.

### What it does:

 ALPROLIX is coagulation Factor IX made in the laboratory using recombinant technology. It can be used to help people with Hemophilia B who do not have enough natural coagulation factor IX in their blood to form clots.

#### When it should not be used:

Do not use ALPROLIX if you:

 Have an allergy or are sensitive to ALPROLIX or any ingredients listed below.

If you are not sure if you should use ALPROLIX, talk to your doctor.

### What the medicinal ingredient is:

Coagulation Factor IX (Recombinant), Fc Fusion Protein

## What the nonmedicinal ingredients are:

When reconstituted with provided diluent, the product contains L-histidine, mannitol, polysorbate 20, sodium chloride and sucrose.

### What dosage forms it comes in:

Powder in a vial.

Available nominally in 250, 500, 1000, 2000 and 3000 IU/vial.

Before use, the powder in the vial must be mixed with the liquid in the pre-filled syringe. After mixing, the actual activity level is printed in International Units on the label. The product contains approximately 50, 100, 200, 400 and 600 IU/mL.

## WARNINGS AND PRECAUTIONS

**BEFORE** you use ALPROLIX talk to your doctor or hemophilia treatment centre about all of your medical conditions, including if you:

• Are pregnant or planning to become pregnant. It is not

- known if ALPROLIX may harm your unborn baby.
- Are breastfeeding. It is not known if ALPROLIX passes into the milk and if it can harm your baby.
- Have any allergies to this drug or its ingredients or components of the container (see Contraindications).

Allergic reactions may occur with ALPROLIX. Call your doctor or get emergency treatment right away if you have any of the following symptoms:

- Difficulty breathing
- Chest tightness
- Swelling of the face
- Rash
- Hives

ALPROLIX may increase the risk of formation of abnormal blood clots in your body if you have risk factors for developing blood clots.

Your body can also make antibodies called "inhibitors" against ALPROLIX, which may stop ALPROLIX from working properly.

## INTERACTIONS WITH THIS MEDICATION

You should tell your doctor(s) if you are taking any other prescription or non-prescription medicines. This includes vitamin or mineral supplements, herbal products or natural health products.

## PROPER USE OF THIS MEDICATION

Always follow your doctor's instructions for taking ALPROLIX. The first time you inject ALPROLIX, you should be under proper medical supervision, where proper medical care for severe allergic reactions could be provided.

#### Usual dose:

Your doctor will prescribe the dose you should take. The steps in the instructions for use are general guidelines for using ALPROLIX. If you are unsure of these procedures, please call your healthcare provider before using.

#### Overdose:

No symptoms of overdose have been reported.

In case of drug overdose, contact a health care practitioner, hospital emergency department or regional Poison Control Centre immediately, even though you may not feel sick.

#### Missed Dose

Talk to your doctor if you miss a dose.

### SIDE EFFECTS AND WHAT TO DO ABOUT THEM

Allergic reactions may occur with ALPROLIX (see Warnings and Precautions).

March 20, 2014 Page 23 of 28

#### IMPORTANT<sup>,</sup> PLEASE READ

Some common side effects of ALPROLIX are headache and abnormal sensation in the mouth.

ALPROLIX may increase the risk of formation of abnormal blood clots in your body if you have risk factors for developing blood clots.

Your body can also make antibodies called 'inhibitors' against ALPROLIX. These inhibitors may stop ALPROLIX from working properly. Tell your doctor if you are using increasing amounts of ALPROLIX to control or prevent bleeding.

Talk to your doctor about any side effect that bothers you or that does not go away.

SERIOUS SIDE EFFECTS, HOW OFTEN THEY HAPPEN AND WHAT TO DO ABOUT THEM						
Symptom / effect	Stop taking ALPROLIX and call your doctor immediately					
The following side effects could mean you are having an allergic reaction.						
Difficult breathing Chest tightness Swelling of the face, rash or hives.	√ √ √					

This is not a complete list of side effects. For any unexpected effects while taking ALPROLIX, contact your doctor or pharmacist.

# PREPARING YOUR DOSE FOR ADMINISTRATION

Read all the instructions before you start. There are 4 steps, explained in this guide.

- A. Setting Up
- B. Reconstituting the injection
- C. Pooling
- D. Giving the injection
- E. Post-Infusion Care and Disposal

### A. Setting Up

Ensure that your work area is clean.

Collect everything you will need. Wash your hands thoroughly with soap and water before performing the following procedures.

Check the expiry date on the ALPROLIX package. If it is out of date, do not use it and contact your clinic immediately. Obtain a replacement package. If refrigerated, allow the vial of ALPROLIX and pre-filled diluent syringe to reach room temperature before use.

Use aseptic technique (clean and germ-free) and a flat work

surface during the reconstitution procedure.

Use the diluent in the pre-filled syringe supplied in the package.

Actual factor IX activity in International Units is stated on the label of each ALPROLIX carton and vial.

Remove the plastic cap from the ALPROLIX vial and wipe the rubber stopper of the vial with an alcohol wipe. Allow the rubber stopper to dry. After cleaning, do not touch the rubber stopper with your hand or allow it to touch any surface.



Completely remove the backing from the vial adapter package by peeling back the lid. Do not remove the vial adapter from the package or touch the inside of the package of the adapter.

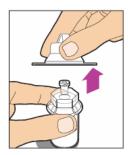


Keep the vial on a flat surface. Hold the vial adapter package with one hand and using the other hand, place the vial adapter over the vial. Place the adapter spike directly above the centre of the rubber stopper. Push the vial adapter straight down until the adapter spike punctures the centre of the vial stopper and is fully inserted.

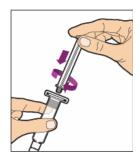


March 20, 2014 Page 24 of 28

Lift the package cover away from the vial adapter and discard the cover.



Take the plunger rod and syringe out of the package. Hold the plunger rod at the circular disk. Place the tip of the plunger rod into the end of the syringe. Turn clockwise until it is securely attached. Only use the diluent syringe provided in the ALPROLIX package.



### B. Reconstituting the injection

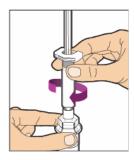
With one hand, hold the diluent syringe by the ridged part right under the cap, with the cap pointing up. Do not use if the cap has been removed or is not securely attached.



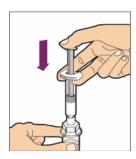
With your other hand, grasp the cap and bend it at a 90° angle until it snaps off. After the cap snaps off, you will see the glass tip of the syringe. Do not touch the glass tip of the syringe or inside of the cap.



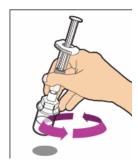
Be sure the vial is sitting on a flat surface. Insert the tip of the syringe into the adapter opening. Turn the syringe clockwise until it is securely attached to the adapter.



Slowly depress the plunger rod to inject all of the diluent into the vial. The plunger rod may rise slightly after this process. This is normal.



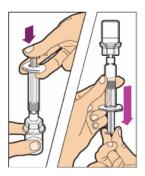
With the syringe still connected to the adapter, gently swirl the vial until the product is completely dissolved. The final solution should be clear to slightly opalescent and colourless. Do not shake. Do not use the reconstituted ALPROLIX if it contains visible particles or is cloudy.



Make sure the plunger rod is completely depressed. Turn the vial upside-down. Slowly pull on the plunger rod to draw the solution into the syringe. Be careful not to pull the plunger rod completely out of the syringe.

March 20, 2014 Page 25 of 28

#### IMPORTANT: PLEASE READ



Gently unscrew the syringe from the vial adapter and dispose of the vial with the adapter still attached. Do not touch the syringe tip or the inside of the cap.

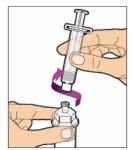
Your ALPROLIX is now ready to be connected to your infusion tubing set. See section D. Use the reconstituted ALPROLIX as soon as possible, but no later than 3 hours after reconstitution. Protect from direct sunlight. **Do not refrigerate after reconstitution.** 



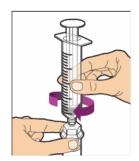
### C. Pooling

If you are using two or more vials of ALPROLIX, you can follow these pooling steps. Be sure to leave the vial adapter attached to the vial, as you will need it for attaching a large luer lock syringe. Do not detach the diluent syringe or the large luer syringe until you are ready to attach the large luer lock syringe to the next vial (with vial adapter attached).

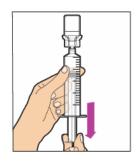
Remove the diluent syringe from the vial adapter by turning it counterclockwise until it is completely detached.



Attach a separate large luer lock syringe by turning clockwise until it is securely attached.



Slowly pull on the plunger rod to draw the solution into the syringe. Repeat this pooling procedure with each vial you will be using. Once you have pooled the required dose, proceed to administration using the large luer lock syringe.

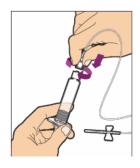


# D. Giving the injection For Intravenous Injection only after Reconstitution

Inspect the reconstituted ALPROLIX solution visually for particulate matter and discolouration prior to administration. Do not use if particulate matter or discolouration is observed.

Do not administer reconstituted ALPROLIX in the same tubing or container with other medications.

Attach the syringe to the connector end of the infusion set tubing by turning clockwise until it is securely attached. Do not remove the protective needle cover until you are ready to insert the needle.



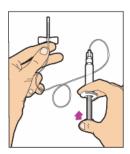
Apply a tourniquet and clean the skin area where you will perform the injection using an alcohol wipe.

March 20, 2014 Page 26 of 28

#### IMPORTANT: PLEASE READ



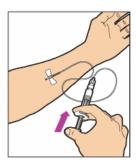
Depress the plunger until all air is removed from the syringe and ALPROLIX has reached the end of the infusion set tubing. Do not push ALPROLIX through the needle.



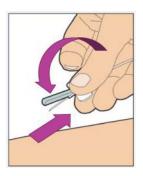
Remove the protective needle cover from the infusion set tubing. Insert the needle on the infusion set tubing into the vein. Remove the tourniquet. Always verify proper needle placement when performing intravenous administration.



Slowly depress the plunger on the syringe to administer ALPROLIX. ALPROLIX should be injected intravenously over approximately 10 minutes. The rate of administration should be determined by your comfort level. The small amount of drug product left in the infusion set will not affect treatment.

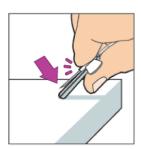


After infusing ALPROLIX, flip the safety shield towards the needle. Remove the infusion set.



## E. Post-Injection Care and Disposal

Place the wing and the safety shield between your thumb and index finger. Press the safety shield against a hard surface until an audible click is heard.



Use a sterile gauze to put pressure on the infusion site for several minutes. Apply an adhesive bandage if necessary.



A sharps bin should be used for disposal of all unused solution, empty vials and used needles and syringes.

March 20, 2014 Page 27 of 28

## **HOW TO STORE IT**

Keep the vials of ALPROLIX in the refrigerator at 2°C to 8°C.

You can keep the vials of ALPROLIX at room temperature at 15°C to 30°C for a single 6-month period.

Write the date that you take the product out of the refrigerator on the carton to help you remember. You must either use the product or dispose of it before the end of this 6-month period.

Do not freeze the product otherwise the pre-filled diluent syringe may be damaged.

Protect the ALPROLIX vials from light.

After reconstitution, you can keep the product at room temperature at 15°C to 30°C for three (3) hours. Protect from direct sunlight. If you do not use the product within 3 hours, you must not use it. Do not use ALPROLIX if the reconstituted solution is not clear to slightly opalescent and colourless.

Throw away any unused ALPROLIX.

Do not use product or diluent after the expiry date that is shown on the label of the vial and the carton.

### REPORTING SUSPECTED SIDE EFFECTS

You can report any suspected adverse reactions associated with the use of health products to the Canada Vigilance Program by one of the following 3 ways:

- Report online at www.healthcanada.gc.ca/medeffect
- Call toll-free at 1-866-234-2345
- Complete a Canada Vigilance Reporting Form and:
  - Fax toll-free to 1-866-678-6789, or
  - Mail to:

Canada Vigilance Program Health Canada Postal Locator 0701D Ottawa, Ontario K1A 0K9

Postage paid labels, Canada Vigilance Reporting Form and the adverse reaction reporting guidelines are available on the MedEffect<sup>TM</sup> Canada web site at www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

NOTE: Should you require information related to the management of side effects, contact your health professional. The Canada Vigilance Program does not provide medical advice.

## MORE INFORMATION

This document plus the full product monograph, prepared for health professionals can be found at <a href="www.biogenidec.ca">www.biogenidec.ca</a> or can be obtained by contacting the sponsor, Biogen Idec Canada Inc., at: 1-866-477-3462 (Medical Information).

This leaflet was prepared by Biogen Idec Canada Inc.

Last revised: March 20, 2014

March 20, 2014 Page 28 of 28

オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 250 オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 500 オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 1000 オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 2000 オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 3000

第1部(モジュール1):

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社

1.7	同種	同刻	Ы品-	一覧表
オル	プロ	リク	ス®	静注用

•

## 1.7 同種同効品一覧表

現在、日本で利用可能な血友病 B の治療薬として、遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子製剤及び血漿分画製剤を表 1.7 - 1 に示す。

## 表 1.7 - 1 同種同効品一覧表

分類	遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子 Fc 領域融合タンパク質製剤				剤	遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子製剤				
一般的名称	エフトレノナコグ アルファ (遺)				,,,,	ノナコグアルファ	ノナコグアルファ(遺伝子組換え)			
販売名	オルプロリクス静注用 250/500/100					ベネフィクス静注用 500/1000/2000/3000				
会社名	バイオジェン・アイデック・ジャ	バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社				ファイザー株式会	社			
承認年月	_				2009年10月					
規制区分	生物由来製品、処方せん医薬品					生物由来製品、処	方せん医薬品			
化学構造式等	エフトレノナコグ アルファは、	遺伝子組換え Fc	:-ヒト血液	凝固第 I	X 因子 (FIX)	ヒト血液凝固第IX	因子の Ala 148 対	立遺伝子をコート	ドする cDNA と P.	ACE プロテアーゼ
	融合糖タンパク質 (分子量:約109					cDNA の 2 種の発	Ě現プラスミドを	組み込んだチャイ	ニーズハムスター	の卵巣細胞で産生
	鎖、及び 227 個のアミノ酸残基か					される 415 個のア	ミノ酸残基			
	は FIX、A 鎖の 416~642 番目及び	-				(C2053H3114N55	80665S25,分子	量:47,053.70) か	らなる糖たん白質	である。
	フトレノナコグ アルファは、ヒ	ト胎児由来腎細胞	包株により	産生され	しる。					
本文冒頭	なし					なし				
	本剤は薬剤バイアル及び溶解液(	0.325%塩化ナト	リウム溶液	夜プレフィ	ィルドシリン	1 12 41 2147.14	アル及び溶解液(	0.234%塩化ナトリ	ウム溶液プレフ	ィルドシリンジ)か
	ジ)からなる。	1				らなる。				
	製品名		プロリクス			販売名	ベネフィクス	ベネフィクス	ベネフィクス	ベネフィクス
		250 500	1000	2000	3000	规范右	静注用500	静注用1000	静注用2000	静注用3000
	有効成分(1バイアル中)	250   500	1000	2000	2000	成分・含量	ノナコグアルファ			
	エフトレノナコグ アルフ	250 500 国際 国際		2000 国際	3000	(1バイアル中)		(遺伝-	子組換え)	
	ァ(遺伝子組換え)	単位単位			単位	(国際単位)	500	1000	2000	3000
	添加物 (1 バイアル中)	平位 平位	. 毕业	毕业	平位		精製白	糖	40	.0 mg
		19.4 19.4	19.4	19.4	27.2	Set of the state of	グリシ	ン	78	.1 mg
	L-ヒスチジン	mg mg		mg	mg	添加物	L-ヒス	チジン	6.	20mg
	マンニトール	119 119	119	119	167	(1バイアル中)	ポリソ	ルベート80	0.	22mg
	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	mg mg		mg	mg		塩酸			適量
組成·性状	精製白糖	59.5 59.5		59.5	83.3	Z MAN	本剤は白色の	粉末又は塊である	(凍結乾燥製剤)	。添付の溶解
		mg mg 0.5 0.5		mg 0.5	mg 0.7	色・性状	液を加えて溶	解するとき無色澄	<b>登明の液となる。</b>	
	ポリソルベート 20	mg mg		mg	mg	рН		6.3~7.1(添付	溶解液で溶解時)	
		本剤は白色~				浸透圧比				
	A MINIS	る(凍結乾燥	製剤)。消	添付溶解剂	夜を加	(生理食塩液に		約1(添付溶	解液で溶解時)	
	色・性状	えて溶解する	とき無色	~わずか!	に乳白	対する比)				
		色澄明の液と	なる。			添付溶解液		II- II - X		
	pН	6.7~7.5 (	(添付溶解	液で溶解	時)	(1シリンジ			トリウム	
	浸透圧比	0.9~1 (}	泛什浓解》	方で  次級E	キ)	5mL中)		11	1.7mg	
	(生理食塩液に対する比)	0.9 1 (4	61、171111111111111111111111111111111111	汉 ( ) ( ) ( )	4)	本剤は製造(培養	)工程において、	チャイニーズハ。	ムスター卵巣(CI	HO) 細胞株を使用
	添付溶解液	<b>恒</b> ル-	ナトリウム			している。	•	•		
	(1シリンジ5mL中)									
	本剤は製造工程(培養工程)にお		<b>腎臓細胞</b> 構	ҟを使用し	ている。					
貯法	凍結を避け、2~8℃で遮光して保	存				凍結を避け、室温	(1~30°C) で保存	<del>7</del>		

分類	遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子 Fc 領域融合タンパク質製剤	遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子製剤		
一般的名称	エフトレノナコグ アルファ (遺伝子組換え)	ノナコグアルファ(遺伝子組換え)		
販売名	オルプロリクス静注用 250/500/1000/2000/3000	ベネフィクス静注用 500/1000/2000/3000		
禁忌		【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】 本剤の成分又はハムスターたん白質に対し過敏症の既往歴のある患者 (赤枠)		
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	血友病 B (先天性血液凝固第 IX 因子欠乏症) 患者における出血傾向の抑制		
用法・用量	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、数分かけて緩徐に静脈内に注射する。 通常、1回体重 1kg 当たり 50 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。 定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 50 国際単位を週 1 回投与、又は 100 国際単位を 10 日に 1 回投与から開始する。以降の投与量及び投与間隔は患者 の状態に応じて適宜調節するが、1 回の投与量は体重 1kg 当たり 100 国際単位を 超えないこと。	本剤は製剤に添付された溶解液を全量用いて溶解し、数分かけて緩徐に静脈内に注射する。初回用量は通常、本剤 50 国際単位/kg とするが、患者の状態に応じて適宜増減できる。また、次回以降は患者の状態、血液凝固第 IX 因子の上昇値 [(国際単位/dL)/(国際単位/kg)]に応じて適宜増減する。		
用法及び用量に関連する使用上の注意	1. 体重1kg当たり1国際単位の本剤を投与することにより、循環血漿中の血液凝固第IX因子レベルが1%(1国際単位/dL)上昇することが見込まれる。個々の患者における薬物動態(消失半減期、上昇値等)及び本剤に対する臨床効果は異なるため、必要量は以下の計算式に基づいて算出すること。  必要量 (国際単 = 体重 (kg) × 目標上昇値(%又は国 × 昇値の逆数[(国際単位位) / (国際単位/kg)]  2. 急性出血時又は周術期に使用する場合は、血液凝固第IX因子□の上をまた、国内外の最新のガイドラインも参照すること。[「重要な基本的注意(5) 臨床検査」及び「臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照]  急性出血時における投与量及び投与間隔の目安 <sup>1,2,3</sup> ,3[「薬物動態」の項参照]  急性出血時における投与量及び投与間隔の目安 <sup>1,2,3</sup> ,3][「薬物動態」の項参照]  急性出血時における投与量及び投与間隔の目安 <sup>1,2,3</sup> ,3][「薬物動態」の項参照]  整度及び中等度 例:関節出血、神経血管障害を伴わない表在筋出血(腸腰筋除く)、深い裂傷及び腎出血、神経血管障害を伴わない表在筋出血、腸腰筋除く)、深い裂傷及び腎出血、表在性軟組織出血、粘膜出血重度 例:生命を脅かす出血 80~100 100 国際単位/kg 追加投与に関しては、周術期における投与量及び投与方法の目安を参照すること。	る。用量及び投与期間は、血液凝固第 IX 因子欠乏の程度、出血の部位と程度及び患者の臨床症状により決定すること。  2.本剤の回収率はヒト血漿由来の血液凝固第 IX 因子製剤の回収率より低い可能性があるため、投与量の調節を考慮すること。  3.血液凝固第 IX 因子活性測定等によりモニタリングすること。特に外科的処置の場合は留意すること。臨床症状、血液凝固第 IX 因子活性、薬物動態パラメータ(血液凝固第 IX 因子の上昇値等)を考慮し、用量を調節すること。		

分類	遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子 Fo	領域融合タンパク質製剤	遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子製剤
一般的名称	エフトレノナコグ アルファ (遺伝子組換え)	)	ノナコグアルファ(遺伝子組換え)
販売名	オルプロリクス静注用 250/500/1000/2000/3000	)	ベネフィクス静注用 500/1000/2000/3000
用法及び用量に関連する使用上の注意	一	2) 3) 「 <b>薬物動態」の項参照</b>   投与量(国際単位/kg) 及び投与頻度(時間)   50~80 国際単位/kg 通常、単回投与で十分であるが、必要に応じ、24-48 時間後に追加投与を行う。   100 国際単位/kg (初回投与) 最初の 3 日間は、初回投与 6~10 時間後、及び 24 時間毎に 80 国際単位/kg の追加投与を考慮すること。 本剤は長期半減期を有することから、3 日目以降は、投与量を減量し、投与間隔を 48 時間毎に延期すること。	

分類	遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子 Fc 領域融合タンパク質製剤	遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子製剤
一般的名称	エフトレノナコグ アルファ (遺伝子組換え)	ノナコグアルファ(遺伝子組換え)
販売名	オルプロリクス静注用 250/500/1000/2000/3000	ベネフィクス静注用 500/1000/2000/3000
使用上の注意	レルギー反応の既往がある患者には、血液凝固第 IX 因子に対するインヒビターの有無を確認すること。また、急性過敏症反応の兆候及び症状を慎重に観察し、本剤投与初期には特に注意すること。 (5) 十分な血液凝固第 IX 因子レベルに到達・維持していることを確認するため、必要に応じ、血漿中血液凝固第 IX 因子レベルをモニタリングすること。 (6) 本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合のみに適用すること。本剤を処方する際には、使用方法等の患者教育を十分に実施したのち、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、患者又はその家族に対し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分説明し、在宅自己注射後何らかの異常が認められた場合や投与後の止血効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。適用後、在宅自己注射の継続が困難な場合には、医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。	(4) 血液凝固第 IX 因子に対するインビビターが発生した患者では、血液凝固第 IX 因子投与によりアナフィラキシーのリスクが増加する可能性があるので、過敏症の既往のある患者には、血液凝固第 IX 因子に対するインヒビターの有無を確認すること。また、アレルギー反応の発現の可能性を考慮して、投与初期(約 10~20 実投与日)はアレルギー反応に対する適切な処置が可能な医師のもとで投与すること。 (5) 本剤の持続注入に対する安全性と有効性は確立されていないため、持続注入の際は、血友病治療に十分な知識及び経験のある医師の下で行うこと。 (6) 薬効の減弱が認められた場合には、投与量の再検討や必要に応じて血液凝固第 IX 因子に対するインヒビターの測定を行うこと。

分類	遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子 Fc 領域融合タンパク質製剤				遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子製剤				
一般的名称	エフトレノナコグ アルファ	(		ノナコグアルファ(遺伝子組換え)					
販売名	オルプロリクス静注用 250/500/1000/2000/3000				ベネフィクス静注用 500/1000/2000/3000				
	3. 副作用 治療歴のある先天性血友病 B 患者を対象とした国際共同第 3 相臨床試験において、安全性評価対象例 119 例 (日本人 6 例を含む)中 10 例 (8.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 2 例 (1.7%)及び口の錯感覚 2 例 (1.7%)等であった。(承認時)(1)重大な副作用(類薬) 1)ショック、アナフィラキシー他の凝固因子製剤においてショック、アナフィラキシー関連事象が報告されている。ショック、アナフィラキシー関連事象があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、悪寒、血管浮腫、呼吸困難、血圧低下、頻脈等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照] 2)血栓塞栓症他の凝固因子製剤において血栓関連事象が報告されている。血栓関連事象があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。				3. 副作用 海外臨床試験を含む安全性評価対象213例(国内3例、海外210例)中43例(国内0例、海外43例)(20.2%)に副作用が認められた。 その主なものは、頭痛(5.2%)、注射部位反応(4.2%)、浮動性めまい、多 疹、蕁麻疹(各3.3%)、注射部位疼痛、嘔気(各2.3%)であった。(承認時) (1) 重大な副作用 1)ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明) ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、悪寒、血管浮腫、呼吸困難、血圧低下、頻脈等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 [「重要な基本的注意」の項参照] 2)血栓症(頻度不明) 血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場				まい、発(承認を十分が認め、
	(2)その他の副作用			(2)	その他の副作	用 	 副作用の頻度		٦
使用上の注意	器官別大分類	1%~2%未満	頻度 1%未満		種類眼	2%以上	1~2%未満	<b>1%未満</b> 霧視	]
	神経系障害	頭痛	浮動性めまい、 味覚異常		消化管	嘔気		<b>福吐</b>	
	胃腸障害	口の錯感覚	呼気臭		投与部位	注射部位反応、 注射部位疼痛			
	一般・全身障害および投与 部位の状態 心臓障害		疲労,注入部位疼痛		精神神経 系	頭痛、浮動性めまい	味覚異常	振戦	1
	で で で で で で で で で で で で で で で で で で で		期 存 閉塞性尿路疾患 低血圧		呼吸器	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,		呼吸困難、咳 嗽、低酸素症、 胸部不快感	
						発疹、蕁麻疹		蜂巣炎	1
					その他	71/2/ 4-1/1/2	潮紅	発熱、悪寒、 静脈炎	

分類	遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子 Fc 領域融合タンパク質製剤	遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子製剤
一般的名称	エフトレノナコグ アルファ (遺伝子組換え)	ノナコグアルファ (遺伝子組換え)
販売名	オルプロリクス静注用 250/500/1000/2000/3000	ベネフィクス静注用 500/1000/2000/3000
	4. <b>高齢者への投与</b> 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重 に投与すること。	4. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しなが ら慎重に投与すること。
	<ul> <li>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</li> <li>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、生殖発生毒性試験は実施していない。本剤はFc領域を有するため、胎盤を通過する可能性がある。]</li> <li>(2) 授乳中の婦人には、投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。 [授乳中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物における乳汁移行試験は実施していない。]</li> </ul>	<ul> <li>5. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与 <ul> <li>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、生殖発生毒性試験は実施していない。]</li> <li>(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。 [授乳中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物における乳汁移行試験は実施していない。]</li> </ul> </li> </ul>
	6. 小児等への投与 12 歳未満の患者においては、通常よりも高い投与量及び頻回な投与が必要となる可能性があるため、投与量及び投与頻度の調整について適宜検討すること。[「薬物動態」の項参照] 7. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤投与後の血液凝固第 IX 因子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。カオリンを含む 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こと。	
使用上の注意	<ul> <li>8. 適用上の注意 (1) 調製時:  1) 本剤及び添付溶解液を冷所保存している場合、調製前に室温に戻しておくこと。  2) 添付された溶解液のみ使用すること。本剤に溶解液全量を加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること(激しく振とうしないこと)。  3) 他の製剤と混合しないこと。  4) 溶解した液は、わずかな乳白色又は無色である。沈殿又は濁りが認められる場合、使用しないこと。  5) 溶解した液を注射器に移す場合、フィルター付バイアルアダプターを用いること。</li> </ul>	6. 過量投与における症状は報告されていない。 7. 適用時の注意 (1) 調整時:  1) 調製前に、本剤及び添付溶解液を室温に戻しておくこと。本剤は、添付溶解液 (0.234%塩化ナトリウム液、5mL) 全量で溶解する。全量の溶解液をフィルタ ー付バイアルアダプターでバイアルから抜き取ること。  2) 本剤は保存剤を含有していないので、溶解後3時間以内に使用すること。 3) 他剤と同じチューブを使用しないこと。また、同じ容器で混合しないこと。 4) 可塑剤としてDEHP [di- (2-ethylhexyl) phthalate; フタル酸ジ- (-2-エチルヘキ シル)] を含むポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合、DEHPが製 剤中に溶出するので、DEHPを含む輸液セット等の使用を避けること。

分類	遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子 Fc 領域融合タンパク質製剤	遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子製剤
一般的名称	エフトレノナコグ アルファ (遺伝子組換え)	ノナコグアルファ (遺伝子組換え)
販売名	オルプロリクス静注用 250/500/1000/2000/3000	ベネフィクス静注用 500/1000/2000/3000
70.7 L-11	<ul> <li>6) 溶解した液は、室温 (30℃まで)で6時間保存することができる。6時間以内に使用されない場合は、廃棄すること。</li> <li>7) 未使用の場合、室温 (30℃まで)で保存することもできる。室温で保存した場合には、使用期限を超えない範囲で6ヵ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないこと。</li> <li>(2) 投与時: <ol> <li>他剤と同じチューブを使用しないこと。また、他剤に使用した容器で、本剤と希釈液を混合しないこと。</li> <li>使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。</li> <li>使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。</li> </ol> </li> <li>(3) 在宅自己注射: <ol> <li>子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。。</li> <li>光の影響を防ぐために、薬剤バイアルは外箱に入れた状態で保存すること。</li> <li>使用済みの医療機器等の処理については、主治医の指示に従うこと。</li> </ol> </li> <li>9.その他の注意</li> </ul>	(2) 投与時:  1) 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。 2) 本剤投与においてチューブ又はシリンジ中に赤血球凝集が起きたとの報告がある。これに関連する有害事象の報告はない。赤血球凝集の可能性を最小限に抑えるため、シリンジに血液を入れないようにすること。チューブ又はシリンジに赤血球凝集が認められた場合には全て(チューブ、シリンジ及び本剤溶液)を廃棄し、新しい製品を用いて再投与すること。 (3) 家庭療法時:  1) 子供の手の届かないところに保管すること。 2) 使用済みの医療機器等の処理については、主治医の指示に従うこと。
	他の血液凝固第IX因子製剤において、中心静脈カテーテルを用いた持続注入により血栓症が報告されている <sup>4</sup> 。	<ul> <li>(1) 本剤による免疫寛容導入療法の安全性と有効性は確立されていない。なお、海外において、血液凝固第IX因子に対するインヒビターを有し、かつ血液凝固第IX因子に過敏症の既往のある血友病B患者では、血液凝固第IX因子製剤に伴う免疫寛容導入療法後に、ネフローゼ症候群を発現したとの報告がある<sup>1)</sup>。</li> <li>(2) 海外において、中心静脈カテーテルにより、本剤を持続注入された患者では、血栓塞栓性事象が報告されている。また、重症の疾患のある新生児において、生命を脅かす上大静脈症候群が発現したとの報告もある<sup>2)</sup>。</li> </ul>
	250国際単位×1バイアル   プレフィルドシリンジ (0.325%塩化ナトリウム溶液5mL) ×1シリンジ付き]   500国際単位×1バイアル   プレフィルドシリンジ (0.325%塩化ナトリウム溶液5mL) ×1シリンジ付き]	500国際単位×1バイアル 「プレフィルドシリンジ(0.234%塩化ナトリウム溶液5mL) ×1シリンジ付き〕 1000国際単位×1バイアル 「プレフィルドシリンジ(0.234%塩化ナトリウム溶液5mL) ×1シリンジ付き〕
包装	1000国際単位×1バイアル   プレフィルドシリンジ (0.325%塩化ナトリウム溶液5mL) ×1シリンジ付き  2000国際単位×1バイアル   プレフィルドシリンジ (0.325%塩化ナトリウム溶液5mL) ×1シリンジ付き  3000国際単位×1バイアル	
添付文書の作成 年月日	「プレフィルドシリンジ(0.325%塩化ナトリウム溶液5mL)×1シリンジ付き] -	2013年9月改訂(第4版)

分類	血頻	<b>食分画製剤</b>
一般的名称	乾燥濃縮人血液凝固第 IX 因子(生物学的製剤基準)	乾燥濃縮人血液凝固第 IX 因子(生物学的製剤基準)
販売名	クリスマシン M 静注用 400 単位/1000 単位	ノバクト®M 注射用 400/800/1600
会社名	一般財団法人 日本血液製剤機構	一般財団法人 化学及血清療法研究所
承認年月	1993年3月	2010年6月
規制区分	特定生物由来製品、処方せん医薬品	特定生物由来製品、処方せん医薬品
化学構造式等	構造式、分子式:該当資料なし	構造式、分子式:該当資料なし
	分子量:約58,000	分子量:56,700
本文冒頭	本剤は、貴重な人血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、人血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。(「使用上の注意」の項参照)	本剤は、貴重なヒト血液を原材料として製剤化したものである。有効成分及び添加物としてヒト血液由来成分を含有しており、原材料となったヒト血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原材料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。(「使用上の注意」の項参照)

分類					1漿分画製剤					
一般的名称		凝固第 IX 因子(生物学的製剤	基準)		乾燥濃縮人血液凝固第IX因子(生物学的製剤基準)					
販売名				ノバクト®M 注射用 400/800/1600						
			400 単位製剤	1,000 単位製 剤		本剤を添付の溶剤(日本薬局方注射用水)で溶解したとき、 1バイアル中の組成は下記のとおりである。				1600単位
	有効成分〔1 瓶中〕	血液凝固第 IX 因子	400 単位	1,000 単位		成分	}	400単位 製剤	800単位 製剤	製剤
	添加物 [1 瓶中]	人血清アルブミン クエン酸ナトリウム水和物	40mg 20mg	100mg 50mg	有効 成分	血液	疑固第IX因子	400 単位注)	800 単位注	1600単位注
		塩化ナトリウム	30mg	75mg		人血	青アルブミン	100mg	200 mg	400 mg
		水酸化ナトリウム	適量	適量	添加物	クエン酸	ナトリウム水和物	29.5mg	59.0 mg	118.0 mg
	Life the statement	塩酸				:	グリシン	25 mg	50 mg	100 mg
	性状・剤形	で溶解するとき、1mL 中に血	操製剤である。本剤を添付溶剤 液凝固第 IX 因子 100 単位を含			塩化	ンナトリウム	35mg	70 mg	140 mg
	pH**	有する白色ないし淡黄色のほとんど澄明な液剤となる。 6.4~7.4			添付溶剤	日本薬	5局方注射用水	5mL	5mL	10mL
組成・性状	浸透圧比*	※ 約1 (生理食塩液に対する比)			注)国際単位に準拠している。					
和成	添付溶剤備考	日局 注射用水 4mL 10mL 血液凝固第 IX 因子はヒト血液に由来する。			本剤の有効成分である血液凝固第IX因子及び添加物の人血清アルブミンは、ヒトの血液 (採血国_日本、採血方法_献血)を原材料としている。また、本剤は製造工程において、マウ					
		(採血国:日本、採血の区別 人血清アルブミンは、ヒト血	液に由来する。		スハイブリドーマ細胞株由来成分(抗血液凝固第IX因子モノクローナル抗体)及びブタの腸粘膜由来成分(ヘパリンナトリウム)を使用している。				レ抗体) 及びブタの	
	(採血国:日本、採血の区別:献血) ※本剤1瓶を添付溶剤に溶かした水溶液 本剤は、製造工程(精製工程)で、マウスモノクローナル抗体(マウス培養細胞			本剤は白色	2.製剤の性状 本剤は白色ないし淡黄色の凍結乾燥製剤であり、添付の溶剤で溶解したとき 血液凝固第IX因子80単位を含有する無色ないし淡黄色のほとんど澄明な液剤					
	由来成分)、ウ	サギ抗体(ウサギ血液由来成分	)) を使用してい	る。			400単位製剤	800単	色位製剤	1600単位製剤
					I	Н	6.4~7.4			
						浸透圧比(生理食 塩液に対する比) 約1 約2~3		3		
					1mL中の 第IX因子		80単位		160単位	立
nds VII.	helyde de Materia	0 DI T > /0 +			2000 01=0	- \				
<u></u> 貯法 禁忌	凍結を避け 10°0 記載なし	じ以下に保仔			30℃以下に 記載なし	に凍結を避け	「、保仔			
禁忌 効能・効果		因子欠乏患者の出血傾向を抑制	する		記載なし 血液凝固第 IX 因子欠乏患者の出血傾向を抑制する。					
から が下	皿10次門の1八	그 1 > (~ '조'	/ Vo		皿収幾回界 IA 囚丁八乙忠有の山皿限円を抑制する。					

分類	血漿分画製剤			
一般的名称	乾燥濃縮人血液凝固第 IX 因子(生物学的製剤基準)	乾燥濃縮人血液凝固第IX因子(生物学的製剤基準)		
販売名	クリスマシン M 静注用 400 単位/1000 単位	ノバクト <sup>®</sup> M 注射用 400/800/1600		
用法・用量	本剤を日局注射用水 4mL (400 単位製剤) あるいは 10mL (1,000 単位製剤) で溶解し、通常 1 回血液凝固第 IX 因子 400~1,200 単位を静脈内に緩徐に注射する。 用量は、年齢・症状に応じ適宜増減する。	本剤を添付の日本薬局方注射用水で溶解し、通常1回血液凝固第IX因子800~1,600単位を静脈内に緩徐に注射する。用量は、年齢・症状に応じ適宜増減する。		
用法及び容量に 関連する使用上 の注意	輸注速度が速すぎるとチアノーゼ、動悸を起こすことがあるので、ゆっくり 注入すること。	1分間に 5mL を超えない速度でゆっくり注入すること。		
使用上の注意	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 溶血性・失血性貧血の患者 [ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。] (2) 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者 [ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。] 2. 重要な基本的注意患者への説明:本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。 (1) 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体、抗 HTLV-1 抗体陰性で、かつ ALT (GPT)値でスクリーニングを実施している。更に、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV 及び HCV について核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。本剤は、以上の検査に適合した血漿を原料として、マウスモノクローナル抗体ゲル処理等により人血液凝固第 IX 因子を濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程においてリン酸トリープチル (TNBP) /ポリソルベート 80 処理、ウイルス除去膜によるろ過処理、凍結乾燥の後、60℃、72 時間の加熱処理を施しているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。 1) 血漿分面製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。 2) 肝炎ウイルス等のウイルス感染のリスクについては完全に否定できないので、視察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。3) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD)等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCID 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 溶血性・失血性貧血の患者 [ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない、感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。] (2) 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者 [ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。]  2. 重要な基本的注意 [患者への説明] 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているものの、ヒトの血液を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者又はその家族等に対して説明し、その理解を得るよう努めること。 (1) 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体及び抗 HTLV-1 抗体陰性で、かつ ALT (GPT) 値でスクリーニングを実施している。さらに、プールした試験血漿については、HIV、HBV、HCV、HAV 及びヒトパルボウイルス B19 について核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。その後の製造工程であるイムノアフィニティクロマトグラフィー及びイオン交換処理ならびにウイルス除去膜処理により原材料由来のウイルスを除去し、さらに 65℃96 時間の乾燥加熱処理を施した製剤であるが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。 1) 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除ますることが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投身の経過を十分に観察すること。 2) 肝炎ウイルス等のウイルス感染の危険性を完全には否定できないので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 3) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルトヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を+分行い、治療上の必要性を+分検討の上投与すること。		

## 1.7 同種同効品一覧表 オルプロリクス®静注用

分類			<u>ú.</u>	漿分画製剤
一般的名称	乾燥濃縮人血液凝固第 IX	因子(生物学的製剤基準		乾燥濃縮
販売名	クリスマシン M 静注用 40	00 単位/1000 単位		ノバクト
	の必要性を十分検討の	の上投与すること。		(2) ア
	(2) アナフィラキシー	<b>様症状を起こすことがあ</b>	らるので、観察を十分に行うこ	
	と。			(a) #
			ンヒビターが発生するおそれが	(3) 患
			得られない場合には、インヒビ	本着
			の検査を行うなど注意深く対応	疑い こ
	し、適切な処置を行	, - 0		(4) 大
		C を起こす危険性を完全	には否定できないので、観察を	5
	十分に行うこと。	上海坡田林 157 田 7 . →	et n [the L Award or no	(5) 4
			であり、「乾燥人血液凝固第 IX 期待できない。そのため、血液	体
			期付でさない。そのため、皿板 *ター)を有する患者の出血に対	する
	疑回弟 VIII 囚丁に対しては使用しないこ		クー)を有りる思有の山皿に対	(6)
		- 0	投与する場合は観察を十分に行	また
			出する可能性を完全には否定で	察を
	きないので、観察を			
	3. 副作用			
		(2.30%) 3件の副作用が	認められた。その内訳は顔面潮	総症例
	紅 2 件 (2.30%) 、蕁	麻疹 1 件(1.15%)であっ	った。(再審査終了時)	紅であ
	(1) 重大な副作用			(1) 重力
用上の注意	アナフィラキシー様	症状(頻度不明):アナ	フィラキシー様症状を起こすこ	アラ
1) II II 10 II IE	とがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には投与を中止し適			
	切な処置を行うこと。	0		うさ
	(2) その他の副作用		a fell charts I (1) ) and a second in	(2) その
			で、観察を十分に行い、発現し	
	た場合には、適切なり	処直を行うこと。		
	種類	0.1 50/ +>#:	医应之四	
	頻度	0.1~5%未満	頻度不明	
	過敏症注	顔面潮紅, 蕁麻疹	発熱等	
	その他		悪寒, 腰痛	
	注) このような場合	合には投与を中止し、適t	刃な処置を行うこと。	
	4. 高齢者への投与			4. 高齢者
	一般に高齢者では生理	関機能が低下しているの。	で、患者の状態を観察しながら	一般
	慎重に投与すること.			与する
	5. 妊婦、産婦、授乳婦等/	-		5. 妊婦、
			,治療上の有益性が危険性を上	妊婦!
	回ると判断される場合	合にのみ投与すること。	〔妊娠中の投与に関する安全性	断され

(2) アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行うこと。

乾燥濃縮人血液凝固第 IX 因子(生物学的製剤基準)

ノバクト®M 注射用 400/800/1600

- (3) 患者の血中に血液凝固第 IX 因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。 本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を 疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行う こと。
- (4) 大量投与により DIC を起こす危険性を完全には否定できないので観察を十分に行 うこと。
- (5) 本剤は「乾燥濃縮人血液凝固第 IX 因子」であり、「乾燥人血液凝固第 IX 因子複合 体」ではないので、バイパス効果は期待できない。そのため血液凝固第 VIII 因子に対 するインヒビターを有する患者の出血に対しては使用しないこと。
- (6) マウスたん白質に対して過敏症の患者に投与する場合は観察を十分に行うこと。 また、同たん白質に対する抗体を産生する可能性を完全には否定できないので、観 察を十分に行うこと。

#### 3. 副作用

総症例104例中1例(0.96%)に3件副作用が認められ、その内訳は蕁麻疹、嘔吐、顔面潮 紅であった。(再審査終了時)

#### (1) 重大な副作用

アナフィラキシー様症状:アナフィラキシー様症状(頻度不明)を起こすことがある ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行 うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明			
過敏症注	発熱、顔面潮紅、蕁麻疹等			
その他	悪寒,腰痛			

注)このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投 与すること。

#### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判 断される場合にのみ投与すること。「妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

分類	血漿分画製剤				
一般的名称	乾燥濃縮人血液凝固第 IX 因子(生物学的製剤基準)	乾燥濃縮人血液凝固第 IX 因子(生物学的製剤基準)			
販売名	クリスマシン M 静注用 400 単位/1000 単位	ノバクト®M 注射用 400/800/1600			
使用上の注意	は確立していない. 本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない. 感染した場合には胎児への障害(流産,胎児水腫,胎児死亡)が起こる可能性がある.] 6. 使用上の注意 (1) 調製時: 1) 他の製剤と混注しないこと。 2) 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。 3) 溶解した液を注射器に移す場合,ろ過網のあるセットを用いること。 (2) 投与時: 1) 溶解時に沈殿の認められるものは使用しないこと。 2) 一度溶解したものは1時間以内に使用すること。 (3) 家庭療法時: 1) 子供の手の届かないところへ保管すること。 2) 使用済の医療機器等の処置については、主治医の指示に従うこと。	本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害(流産、胎児水腫、胎児死亡)が起こる可能性がある。]  6. 適用上の注意 (1) 調製時: 溶解した液を注射器に移す場合、ろ過網のあるセットを用いること。 (2) 投与時: 1)溶解時に沈殿の認められるものは投与しないこと。また、一度溶解したものは1時間以内に使用すること。なお、使用後の残液は再使用しないこと。 2)他の製剤と混注しないこと。 (3) 家庭療法時: 1)子供の手の届かないところへ保管すること。 2)使用済の医療用具等の処理については、主治医の指示に従うこと。			
包装	クリスマシン M 静注用 400 単位 1 瓶 溶剤 (日局注射用水 4 mL) 添付 クリスマシン M 静注用 1000 単位 1 瓶 溶剤 (日局注射用水 10mL) 添付 [注] 各製剤に下記付属品を組み入れてあります. 溶解液注入針, 翼状針, 注射筒, フィルトラン, 絆創膏, ポリ袋, アルコール綿	ノバクトM静注用400単位: 1 バイアル 溶剤(日本薬局方注射用水) 5mL、溶解液注入針、フィルトラン、シリンジ、翼状針、アルコール綿、救急絆創膏添付 ノバクトM静注用800単位: 1 バイアル 溶剤(日本薬局方注射用水) 5mL、溶解液注入針、フィルトラン、シリンジ、翼状針、アルコール綿、救急絆創膏添付 ノバクトM静注用1600単位: 1 バイアル 溶剤(日本薬局方注射用水) 10mL、溶解液注入針、フィルトラン、シリンジ、翼状針、アルコール綿、救急絆創膏添付			
	2012年10月改訂(第12版)	2013年11月改訂(第4版)			

分類	血漿分画製剤			
一般的名称	乾燥人血液凝固第 IX 因子複合体(生物学的製剤基準)			
販売名	PPSB-HT 静注用 200 単位「ニチヤク」 / 500 単位「ニチヤク」			
会社名	日本製薬株式会社			
承認年月	1986年11月			
規制区分	特定生物由来製品、処方せん医薬品			
化学構造式等	分子量:約 56,000			
本文冒頭	本剤は、貴重なヒト血液を原料として製剤化したものである。原料となった 血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造 工程において一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対 策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリス クを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検 討の上、必要最小限の使用にとどめること。(「使用上の注意」の項参照)			
	1.組成       本剤は、人血漿中の血液凝固第IX因子複合体を含む凍結乾燥製剤で、1瓶中に下記の成分を含有する。       成分     200単位製剤     500単位製剤       有効成分     血液凝固第IX因子     200単位     500単位       添加     ヘパリンナトリウム     50ペパリン単位     125ペパリン単位       加クエン酸ナトリウム水和物     120mg     300mg       物     塩化ナトリウム     48mg     120mg			
組成・性状				
	添付溶解液:日本薬局方注射用水 10mL 25mL			
	本剤の主成分である血液凝固第IX因子は、日本において採取された献血血液を原料としている。また、添加物としてブタ腸粘膜由来のヘパリンを使用している。			
	2. 製剤の性状 本剤は白色の凍結乾燥注射剤である。本剤を添付の溶解液(日本薬局方注射用水)で溶解したとき、無色ないし淡黄色の澄明な液剤となり、その pH は 6.4~7.4、浸透圧 比(生理食塩液に対する比)は 0.8~1.2 である。			
貯法	本剤は白色の凍結乾燥注射剤である。本剤を添付の溶解液(日本薬局方注射用水)で溶解したとき、無色ないし淡黄色の澄明な液剤となり、その pH は 6.4~7.4、浸透圧			
貯法 禁忌	本剤は白色の凍結乾燥注射剤である。本剤を添付の溶解液(日本薬局方注射用水)で溶解したとき、無色ないし淡黄色の澄明な液剤となり、その pH は 6.4~7.4、浸透圧比(生理食塩液に対する比)は 0.8~1.2 である。			

分類	血漿分画製剤
一般的名称	乾燥人血液凝固第 IX 因子複合体(生物学的製剤基準)
販売名	PPSB-HT 静注用 200 単位「ニチヤク」/500 単位「ニチヤク」
用法・用量	本剤を添付の日本薬局方注射用水 10mL (200 単位製剤) あるいは 25mL (500 単位製剤) で溶解し、通常 1 回血液凝固第IX因子量 200~1,200 単位を静脈内に緩徐に注射する。用量は、年齢・症状に応じ適宜増減する。 [溶解方法については末尾を参照してください。]
用法及び用量 に関連する 使用上の注意	輸注速度が速すぎるとチアノーゼ、動悸を起こすことがあるので、ゆっくり 注入すること。
使用上の注意	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) IgA 欠損症の患者 [抗 IgA 抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。] (2) 溶血性・失血性貧血の患者 [ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。] (3) 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者 [ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。] 2. 重要な基本的注意 [患者への説明] 本剤の投与又は処方にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、ヒト血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。 (1) 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体及び抗 HTLV-1 抗体性で、かつ ALT (GPT) 値でスクリーニングを実施している。さらに、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV及び HCV について核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。その後の製造工程である 65℃、96 時間の加熱処理及びウイルス除去膜によるろ過処理は、HIV をはじめとする各種ウイルスに対し、不活化・除去作用を有することが確認されているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。 1) 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。 2) 肝炎ウイルス感染のリスクを完全には否定できないので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
	3) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 等が 伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減

分類	血漿分画製剤		
一般的名称	乾燥人血液凝固第 IX 因子複合体(生物学的製剤基準)		
販売名	PPSB-HT 静注用 200 単位「ニチヤク」 / 500 単位「ニチヤク」		
	し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。  (2) アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行うこと。  (3) 患者の血中に血液凝固第 IX 因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。  (4) 大量投与により DIC を起こす危険性を完全には否定できないので、観察を十分に行うこと。		
使用上の注意	3. 副作用 治験時に安全性評価対象となった血友病 B44 症例に対し延べ 406 回の投与を行った 結果、血管痛 1 件、発汗 1 件がみられたが、いずれも一過性の軽度な副作用で無処 置にて回復した。以下の副作用は、自発報告等で認められたものである。 (1) 重大な副作用 1) アナフィラキシー (頻度不明): アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い異常が認められた 場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) DIC (頻度不明): 大量投与により DIC を起こすことがあるので、観察を十分に行い異常が認められた た場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用		
	頻度不明		
	過敏症注2) 発熱、顔面潮紅、蕁麻疹等		
	その他悪寒、腰痛		
	注 2) このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。		
	4. 高齢者への投与  一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に 投与すること。  5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与  妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判  断される場合にのみ投与すること。  〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の投与によりヒトパルボウ		
	イルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害(流産、胎児水腫、胎児水腫、胎児死亡)が起こる可能性がある。]		

分類	血漿分画製剤	
一般的名称	乾燥人血液凝固第 IX 因子複合体(生物学的製剤基準)	
販売名	PPSB-HT 静注用 200 単位「ニチヤク」 / 500 単位「ニチヤク」	
使用上の注意	6.適用上の注意 (1) 調製時: 溶解した液を注射器に移す場合、ろ過網のあるセットを用いる (2) 投与時: 1) 溶解時に沈殿の認められるもの又は混濁しているものは使見た、一度溶解したものは1時間以内に使用すること。 2) 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しない。 3) 他剤と混注しないこと。 (3) 家庭療法時: 1) 子供の手の届かないところへ保管すること。 2) 使用済の医療機器等の処理については、主治医の指示に従っこる可能性がある。]	用しないこと。ま こと。
包装	PPSB-HT静注用200単位       血液凝固第IX因子200単位含有 溶解液 (日本薬局方注射用水) 10mL         PPSB-HT静注用500単位       血液凝固第IX因子500単位含有 溶解液 (日本薬局方注射用水) 25mL         ※別箱に下記のPPSB-HT静注用200単位「ニチャク」用輸注器セット及び PPSB-HT 静注用 500単位「ニチャク」用輸注器セットがあります。         溶解移注針、ディスポーザブル注射筒、ディスポーザブル採液針、静脈針、翼状針	1 瓶添付 1 瓶
添付文書の作 成年月日	2013年12月改訂(第17版)	

オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 250 オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 500 オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 1000 オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 2000 オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 3000

第1部:申請書等行政情報及び添付文書に関する情報 1.8 添付文書(案)

最新の添付文書を参照すること。

バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社

## 目次

1.8 添	付文書(案)	3
1.8.1	添付文書(案)	3
	効能・効果(案)及びその設定根拠	
	.1 効能・効果(案)	
	.2 効能・効果(案)の設定根拠	
	用法・用量(案)及びその設定根拠	
	.1 用法・用量(案)	
1.8.3.	.2 用法・用量(案)の設定根拠	18
1.8.4	使用上の注意(案)及びその設定根拠	22
1.8.5	参考文献	25

## 1.8 添付文書(案)

## 1.8.1 添付文書(案)

貯法 して保存

使用 直接容器及び外箱に表示 期限

凍結を避け、2~8℃で遮光。遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子 Fc 領域融合タンパク質製剤 生物由来製品、処方せん医薬品<sup>注)</sup>

> オルプロリクス®静注用 250 オルプロリクス<sup>®</sup> 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

ALPROLIX® Intravenous 250, 500, 1000, 2000. 3000 エフトレノナコグ アルファ (遺伝子組換え)

日本標準商品分類番号	

	承認番号	薬価収載	発売開始
250			
500			
1000			
2000			
3000			

注) 注意-医師等の処方せんにより使用するこ ٥ع

#### 【組成・性状】

本剤は薬剤バイアル及び溶解液(0.325%塩化ナトリウム溶液プレフ

ィルドシリンジ)からなる。					
制口力	オルプロリクス®静注用				
製品名	250	500	1000	2000	3000
有効成分(1 バイアル中	1)				
エフトレノナコグ	250	500	1000	2000	3000
アルファ(遺伝子組	国際	国際	国際	国際	国際
換え)	単位	単位	単位	単位	単位
添加物(1 バイアル中)					
L-ヒスチジン	19. 4	19.4	19. 4	19. 4	27. 2
しし入りフラ	mg	mg	mg	mg	mg
マンニトール	119	119	119	119	167
マンニドール	mg	mg	mg	mg	mg
精製白糖	59. 5	59. 5	59. 5	59. 5	83. 3
作农口信	mg	mg	mg	mg	mg
ポリソルベート 20	0.5	0.5	0.5	0.5	0. 7
/\(\frac{1}{2}\)	mg	mg	mg	mg	mg
	本剤は白色~灰白色の粉末又は塊であ				もであ
   色・性状	る(凍	結乾燥製	剤)。添	付溶解液	を加え
E 1 11/A	て溶解するとき無色~わずかに乳白色				
	澄明の	液となる	0		
pH	6. 7 <i>•</i>	<b>~</b> 7.5 (⅓	<b>系付溶解</b> 》	夜で溶解!	時)
浸透圧比	0.0	~1 (沃	付溶解液	で溶解性	<u> </u>
(生理食塩液に対する比)	0.9~1 (添付溶解液で溶解時)			1 /	
添付溶解液	塩化ナトリウム 16.3 mg				
(1シリンジ5mL中)					

本剤は製造工程(培養工程)において、ヒト胎児腎臓細胞株を使用 している。

## 【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】

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、数分かけて緩徐に静脈内に注射 する。

通常、1回体重 1kg 当たり 50 国際単位を投与するが、患者の状態に 応じて適宜増減する。

定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 50 国際単位を週 1 回投与、又は100国際単位を10日に1回投与から開始する。以降 の投与量及び投与間隔は患者の状態に応じて適宜調節するが、1回 の投与量は体重 1kg 当たり 100 国際単位を超えないこと。

#### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

体重1kg当たり1国際単位の本剤を投与することにより、循環血 漿中の血液凝固第IX因子レベルが1%(1国際単位/dL)上昇する! ことが見込まれる。

個々の患者における薬物動態(消失半減期、上昇値等)及び本 剤に対する臨床効果は異なるため、必要量は以下の計算式に基 づいて算出すること。

血液凝固第IX因子の 血液凝固第IX因子の上 体重 必要量 (国際単位) = 目標上昇値(%又は国 × 昇値の逆数[(国際単位 (kg) 際単位/dL) /dL) /(国際単位/kg) ]

急性出血時又は周術期に使用する場合は、血液凝固第IX因子活 性の測定を行うなど患者の状態を観察し、下表を参考に投与量 及び投与間隔を調節すること。また、国内外の最新のガイドラ インも参照すること。[「重要な基本的注意(5)臨床検査」及 び「臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照]

#### 急性出血時における投与量及び投与間隔の目安1), 2), 3) [「薬物動態」の項参照]

L · A 1/2		
出血の程度	必要な血液凝固第 IX 因子レベル(% 又は国際単位/dL)	投与量(国際単位/kg) 及び投与頻度(時間)
軽度及び中等度 例:関節出血、神経血管障 害を伴わない表在筋出血 (腸腹筋除く)、深い裂傷及 び腰出血、表在性軟組織出 血、粘膜出血	30~60	30〜60 国際単位/kg 出血所見が認められる 場合、48 時間毎に追加投 与すること。
重度例:生命を脅かす出血	80~100	100 国際単位/kg 追加投与に関しては、周 術期における投与量及 び投与方法の目安を参 照すること。

#### 周術期における投与量及び投与間隔の目安 1), 2), 3)! [「薬物動態」の項参照]

L					
手術の種類	必要な初回血液凝固 第 IX 因子レベル (%又は国際単位/dL)	投与量(国際単位/kg) 及び投与頻度(時間)			
小手術 (合併症のない抜 歯を含む)	50~80	50~80 国際単位/kg 通常、単回投与で十分である が、必要に応じ、24-48 時間 後に追加投与を行う。			
大手術 (腹腔内手術、人 工関節置換術を含む)	初回:60~100 1~3 日目: 維持レベル 40~60 4~6 日目: 維持レベル 30~50	100 国際単位/kg(初回投与) 最初の3日間は、初回投与6 ~10時間後、及び24時間毎 に80国際単位/kgの追加投与 を考慮すること。			
	7~14 日目: 維持レベル 20~40	本剤は長期半減期を有する ことから、3 日目以降は、投 与量を減量し、投与間隔を 48 時間毎に延期すること。			

## 【使用上の注意】

- 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
- 本剤の成分又は他の血液凝固第 IX 因子製剤に対し過敏症の 既往歴のある患者
- (2) 肝疾患の患者、術後の患者、新生児、血栓塞栓性事象のリス

クのある患者、線維素溶解の徴候又は播種性血管内凝固症候群(DIC)のある患者[血栓塞栓性合併症のリスクがあるので、これらの患者への投与に際しては、本剤の治療上の有益性と合併症のリスクを勘案すること。]

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与は、血友病の治療経験をもつ医師のもとで開始すること。
- (2) 本剤の投与によりアナフィラキシーを含むアレルギー反応が あらわれることがあるので、十分に観察を行うこと。
- (3) 患者の血中に血液凝固第 IX 因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。
- (4) 血液凝固第 IX 因子に対するインヒビターが発生した患者では、血液凝固第 IX 因子投与によりアナフィラキシーのリスクが増加する可能性がある。アレルギー反応の既往がある患者には、血液凝固第 IX 因子に対するインヒビターの有無を確認すること。また、急性過敏症反応の兆候及び症状を慎重に観察し、本剤投与初期には特に注意すること。
- (5) 十分な血液凝固第 IX 因子レベルに到達・維持していることを確認するため、必要に応じ、血漿中血液凝固第 IX 因子レベルをモニタリングすること。
- (6) 本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合のみに適用すること。本剤を処方する際には、使用方法等の患者教育を十分に実施したのち、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、患者又はその家族に対し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分説明し、在宅自己注射後何らかの異常が認められた場合や投与後の止血効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。適用後、在宅自己注射の継続が困難な場合には、医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。

#### 3. 副作用

治療歴のある先天性血友病 B 患者を対象とした国際共同第 3 相臨床 試験において、安全性評価対象例 119 例 (日本人 6 例を含む) 中 10 例 (8.4%) に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛 2 例 (1.7%) 及び口の錯感覚 2 例 (1.7%) 等であった。(承認時)

#### (1) 重大な副作用 (類薬)

#### 1) ショック、アナフィラキシー

他の凝固因子製剤においてショック、アナフィラキシー関連事象が報告されている。ショック、アナフィラキシー関連事象があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、悪寒、血管浮腫、呼吸困難、血圧低下、頻脈等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 [「重要な基本的注意」の項参照]

#### 2) 血栓塞栓症

他の凝固因子製剤において血栓関連事象が報告されている。血栓 関連事象があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常 が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### (2) その他の副作用

器官別大分類	頻度		
<b>奋目</b> 加入万短	1%~2%未満	1%未満	
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、 味覚異常	
胃腸障害	口の錯感覚	呼気臭	
一般・全身障害および 投与部位の状態		疲労,注入部位疼痛	
心臓障害		動悸	

腎および尿路障害	閉塞性尿路疾患
血管障害	低血圧

#### 4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察 しながら慎重に投与すること。

#### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、生殖発生毒性試験は実施していない。本剤はFc領域を有するため、胎盤を通過する可能性がある。]
- (2) 授乳中の婦人には、投与しないことが望ましいが、やむを得ず 投与する場合は授乳を避けさせること。[授乳中の投与に関す る安全性は確立していない。なお、動物における乳汁移行試験 は実施していない。]

#### 6. 小児等への投与

12歳未満の患者においては、通常よりも高い投与量及び頻回な投与が必要となる可能性があるため、投与量及び投与頻度の調節について適宜検討すること。[「薬物動態」の項参照]

#### 7. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与後の血液凝固第 IX 因子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。カオリンを含む 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こと。

#### 8. 適用上の注意

#### (1) 調製時:

- 1) 本剤及び添付溶解液を冷所保存している場合、調製前に室温に戻しておくこと。
- 2) 添付された溶解液のみ使用すること。本剤に溶解液全量を加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること (激しく振とうしないこと)。
- 3) 他の製剤と混合しないこと。
- 4) 溶解した液は、わずかな乳白色又は無色である。沈殿又は濁りが認められる場合、使用しないこと。
- 5) 溶解した液を注射器に移す場合、フィルター付バイアルアダプターを用いること。
- 6) 溶解した液は、室温(30℃まで)で6時間保存することができる。6時間以内に使用されない場合は、廃棄すること。
- 7) 未使用の場合、室温(30℃まで)で保存することもできる。 室温で保存した場合には、使用期限を超えない範囲で6ヵ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないこと。

#### (2) 投与時:

- 1) 他剤と同じチューブを使用しないこと。また、他剤に使用した容器で、本剤と希釈液を混合しないこと。
- 2) 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

#### (3) 在宅自己注射:

- 1) 子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。
- 2) 光の影響を防ぐために、薬剤バイアルは外箱に入れた状態で 保存すること。
- 3) 使用済みの医療機器等の処理については、主治医の指示に従 うこと。

#### 9. その他の注意

他の血液凝固第IX因子製剤において、中心静脈カテーテルを用いた 持続注入により血栓症が報告されている<sup>4</sup>。

#### 【薬物動態】5)

#### 1. 成人(日本人及び外国人)

12歳以上の血友病B患者(内因性血液凝固第IX因子活性が2%以下)を対象に、本剤(50国際単位/kg)及びノナコグ アルファ(50国際単位/kg)を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。本剤の消失相半減期は、対照薬であるノナコグ アルファと比較して2.43倍であった。

<u>ルファビ比較して</u>			
薬物動態パラメータ	本剤	ノナコグアルフ	ノナコグアルファ
	7773	ア	に対する本剤の比
平均値 (95% CI)	N=22	N=22	N=22
Cmay (団際等件/41)	40. 81	43. 08	0. 95
Cmax (国際単位/dL)	(33. 60, 49. 58)	(36. 69, 50. 59)	(0.81, 1.11)
AUC/投与量	31, 32	15. 77	1. 99
[(国際単位×時間/dL)			
/ (国際単位/kg) ]	(27. 88, 35. 18)	(14. 02, 17. 74)	(1. 82, 2. 17)
+ (0±88)	5. 03	2. 41	2. 09
t <sub>1/2α</sub> (時間)	(3. 20, 7. 89)	(1.62, 3.59)	(1.18, 3.68)
+ (吐見)	82. 12	33. 77	2. 43
t <sub>1/2β</sub> (時間)	(71. 39, 94. 46)	(29. 13, 39. 15)	(2. 02, 2. 92)
CL (mL/時間/kg)	3. 19	6. 34	0. 50
	(2. 84, 3. 59)	(5. 64, 7. 13)	(0. 46, 0. 55)
MRT (時間)	98. 60	41. 19	2. 39
MILL (14)[1])	(88. 16, 110. 29)	(35. 98, 47. 15)	2. 12, 2. 71)
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	314. 8	261. 1	1. 21
V <sub>ss</sub> (IIIL/Kg)	(277. 8, 356. 8)	(222. 9, 305. 9)	(1.06, 1.38)
上昇値 [(国際単位	0. 92	0. 95	0. 97
/dL)/(国際単位/kg)]	(0. 77, 1. 10)	(0.81, 1.10)	(0. 84, 1. 12)
Time 1% (日)	11. 22	5. 09	2. 21
Time I/I (D)	(10. 20, 12. 35)	(4. 58, 5. 65)	(2.04, 2.39)

測定方法:シリカを含むaPTT試薬を用いた凝固一段法による中央測定 CI(信頼区間)、Cmax(最高血中濃度)、AUC(血漿中血液凝固第IX因子濃度-時間推 移曲線下面積)、 $t1/2_a$ (分布相半減期)、 $t1/2_g$ (消失相半減期)、CL(クリアランス)、MRT(平均滞留時間)、Vss(定常状態分布容積)、Time~1%(FIX活性がベースラインの1%以上を維持した期間)

また、日本人及び外国人に本剤(50国際単位/kg)を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

薬物動態パラメータ	日本人	外国人	
平均値 (95% CI)	N=6	N=20	
AUC/投与量 [(国際単位×時間/dL) /(国際単位/kg)]	30. 14 (23. 55, 38. 57)	32. 25 (28. 92, 35. 98)	
t <sub>1/2</sub> (時間)	79. 37 (59. 39, 106. 08)	77. 98 (69. 68, 87. 26)	
CL (mL/時間/kg)	3. 32 (2. 59, 4. 25)	3. 10 (2. 78, 3. 46)	
MRT (時間)	83. 46 (67. 20, 103. 66)	96. 78 (86. 48, 108. 31)	
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	276. 9 (221. 6, 346. 1)	300. 1 (270. 7, 332. 6)	
上昇値 [(国際単位 /dL)/(国際単位/kg)]	0. 92 (0. 75, 1. 13)	0. 94 (0. 77, 1. 14)	

#### 2. 小児(外国人)

18歳未満の血友病B患者(内因性血液凝固第IX 因子活性が2%以下)を対象に、本剤(50国際単位/kg)を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

	12歳未満を 対象とした試験		12歳以上を 対象とした試験
薬物動態パラメータ 平均値 (95% CI)	6歳未満 (2-4歳)	6-12歳未満 (6-10歳)	12歳-18歳未満 (12-17歳)
	N=5	N=13	N=11
AUC/投与量 [(国際単位×時間/dL) /(国際単位/kg)]	22. 94 (18. 71, 28. 11)	28. 50 (24. 43, 33. 23)	29. 50 (25. 13, 34. 63)

t <sub>1/2</sub> (時間)	63. 61	70. 43	82. 22
L <sub>1/2</sub> (時间)	(42. 09, 96. 14)	(61. 05, 81. 24)	(72. 30, 93. 50)
Cl (ml /0±88/km)	4. 36	3. 51	3. 39
CL (mL/時間/kg)	(3. 56, 5. 34)	(3.01, 4.09)	(2.89, 3.98)
MDT (n+88)	79. 00	82. 51	93. 46
MRT (時間)	(60. 37, 103. 38)	(72. 72, 93. 63)	(81. 77, 106. 81)
V (ml /l-m)	344. 4	289. 8	316. 8
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	(276. 4, 429. 2)	(237. 5, 353. 5)	(267. 4, 375. 5)
上昇値 [(国際単位	0. 59	0. 72	0.85
/dL)/(国際単位/kg)]	(0. 49, 0. 71)	(0. 61, 0. 84)	(0.68, 1.06)

#### 【臨床成績】6)

12歳から 71歳の治療歴のある血友病 B 患者(内因性血液凝固第 IX 因子活性が 2%以下) 123例を対象に、2種類の定期的な投与時の有効性、急性出血時及び周術期の止血効果を検討する国際共同第 3 相臨床試験が実施された。

#### 1. 定期的な投与(定期補充療法)に関する有効性

定期的に本剤を投与する群として、Arm 1 及び Arm 2 が設定された。 Arm 1 は 50 国際単位/kg の週 1 回投与、Arm 2 は 100 国際単位/kg の 10 日に 1 回投与から開始し、以降はトラフ値がベースラインを  $1\sim3\%$ 上回る、又は臨床所見に応じてより高いトラフ値を維持できるように、Arm 1 では投与量が、Arm 2 では投与間隔が適宜調節された。

定期的に本剤を投与する群 (Arm 1 及び Arm 2) の年間出血エピソード回数は以下のとおりであり、出血時に本剤を投与する群 (Arm 3) と比較して、年間出血エピソード回数が減少した。

	Arm 1	Arm 2	Arm 3
	(61 例)	(26 例)	(27例)
年間出血エピソード回数 <sup>1</sup>	3. 12	2. 40	18. 67
[95%信頼区間]	[2. 46, 3. 95]	[1. 67, 3. 47]	[14. 01, 24. 89]
年間出血エピソード回数 の群間比(減少率) <sup>1</sup> [95%信頼区間]	0. 17 (83%) [0. 11, 0. 24]	0. 13 (87%) [0. 08, 0. 20]	-

<sup>1</sup> 投与群を固定効果、評価期間の日数の対数をオフセットとした負の二項回帰モデル

#### 2. 急性出血時の止血効果

636 件の出血のうち、97.3% (619/636 件) が1回又は2回の投与により止血した。また、止血効果(初回投与に対する評価)は83.7% (513/613 件)で著効又は有効であった。

#### 3. 周術期の止血効果

12 例の患者において 14 件の大手術が実施され、すべての大手術において止血効果は著効又は有効であった。

## 【薬効薬理】7)

#### 作用機序:

本剤は、内在性血液凝固第 IX 因子と類似の構造及び機能的特性を有しており、第 IX 因子欠乏を一時的に補正し出血傾向を補正する。また、本剤に含まれるヒト免疫グロブリン G1 の Fc 領域は、血液中の免疫グロブリンの再循環に関与する Neonatal Fc 受容体と結合し、血液凝固第 IX 因子活性の長時間の維持に寄与すると考えられる。

#### 主な非臨床成績に

血友病Bマウス(尾出血モデル)において、本剤の定期補充療法及び急性出血の補充療法に関する止血効果が認められている。また、血友病Bマウス及び血友病Bイヌにおいて、本剤の血漿中薬物動態と相関して血漿中第IX因子活性の延長が認められている。

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: エフトレノナコグ アルファ(遺伝子組換え)

Eftrenonacog Alfa (Genetical Recombination) [JAN]

本 **質**: エフトレノナコグ アルファは、遺伝子組換え Fc-ヒト血 液凝固第 IX 因子 (FIX) 融合糖タンパク質 (分子量:約 109,000) であり、642 個のアミノ酸残基からなる A 鎖、及 び 227 個のアミノ酸残基からなる B 鎖で構成される。A 鎖 の 1~415 番目は FIX、A 鎖の 416~642 番目及び B 鎖はヒ ト I gG1 の Fc ドメインに相当する。エフトレノナコグ ア ルファは、ヒト胎児由来腎細胞株により産生される。

#### 【取扱い上の注意】

#### 記録の保存

本剤は特定生物由来製品ではないが、血液製剤代替医薬品であることから、本剤を血液凝固第IX因子欠乏患者に投与(処方)した場合は、医薬品名及びその製造番号、投与(処方)した日、使用患者名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

#### 【包装】

250国際単位×1バイアル

[プレフィルドシリンジ(0.325%塩化ナトリウム溶液5mL)

×1シリンジ付き]

500国際単位×1バイアル

[プレフィルドシリンジ(0.325%塩化ナトリウム溶液5mL)

×1シリンジ付き]

1000国際単位×1バイアル

[プレフィルドシリンジ(0.325%塩化ナトリウム溶液5mL)

×1シリンジ付き]

2000国際単位×1バイアル

[プレフィルドシリンジ(0.325%塩化ナトリウム溶液5mL)

×1シリンジ付き]

3000国際単位×1バイアル

[プレフィルドシリンジ(0.325%塩化ナトリウム溶液5mL)

×1シリンジ付き]

#### 【主要文献】

- Roberts, H., et al.: Hematol. Oncol. Clin. North Am., 7:1269. 1993
- Srivastava A., et al.: Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia [Internet]. 2012.
- Hemophilia of Georgia. Protocols for the treatment of hemophilia and von Willebrand disease. Treatment of Hemophilia [Internet]. 2008; No. 14.
- Valentino LA, et al.: Venous access in the management of hemophilia. 2011.
- 5) 社内資料 (薬物動態データの概要)
- 6) 社内資料 (臨床データの概要)
- 7) 社内資料 (非臨床データの概要)

#### 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社 〒105-6226 東京都港区愛宕二丁目5番1号

#### 製造販売元

バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社 〒105-6226 東京都港区愛宕二丁目5番1号

## 1.8.2 効能・効果(案)及びその設定根拠

## 1.8.2.1 効能・効果(案)

血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

## 1.8.2.2 効能・効果(案)の設定根拠

rFIXFc の効能・効果は、第 3 相試験 (998HB102 試験) の臨床有効性データ、第 3 相試験 (998HB102 試験) 並びに第 1/2a 相試験 (SYN-FIXFc-0007-01 試験) で得られた包括的な薬物動態データによって裏付けられた。また、小児患者を対象とした臨床試験 (9HB02PED 試験) の中間解析結果も参考に設定した。

## (1) 急性出血の補充療法に関する効果(止血管理に関する効果)

第3相試験(998HB102試験)により、rFIXFcの出血エピソードのコントロールに対する有効性が示された。全体で636件の出血エピソードが記録され、頑健な有効性判定が可能となった。予測されたとおり、出血エピソードの大部分(402件)は急性出血の補充療法群で認められており、これら急性出血の補充療法群で見られた出血の多くは(275件)は自然出血であった。有効性評価においては、出血エピソードのコントロールに必要となった FIX の投与回数が重要な指標であるが、第3相試験では、90.4%の出血エピソードが1回の rFIXFc 投与でコントロールされ、ほとんど全てのエピソード(97.3%)が1回又は2回の投与でコントロールされた。近年、出血エピソードに対して必ず追加投与を行う手法が取られるようになっているにも関わらず、このように1回の投与でコントロールされた出血エピソードの割合は高かった。同様の有効性は、投与群別、被験者単位、自然出血及び外傷性出血別、出血発現から8時間を超えて治療が行われた被験者集団、のいずれで評価した場合でも認められた。同様に日本人被験者6例で発現した出血エピソードは計24件であり、このうち87.5%(21件)は1回のrFIXFc投与でコントロールされ、1回又は2回の投与でコントロールされた出血エピソードは95.8%(23件)であった。

1回の投与でコントロールされた出血エピソードの割合は、既存の治療薬で報告されている割合より高い(表 1.8.2 - 1)が、これは rFIXFc がより長い消失半減期を有することに起因したものと考えられる。

止血管理に関する rFIXFc の有効性は、更に rFIXFc 投与時の被験者による反応評価によって裏付けられた。第 3 相試験で用いた反応評価で用いた「excellent」、「good」、「moderate」のスケールの定義は次のとおりである。

- excellent:: 投与後約8時間以内に、急速な痛みの消失及び/又は出血徴候の改善を認める
- good:投与後約8時間以内に、明らかな痛みの消失及び/又は出血徴候の改善を認めるが、完全消失のためには24~48時間後に2回以上の投与を必要とする可能性がある
- moderate:投与後約8時間以内に、ある程度の又は僅かな治療効果を認め、2回以上の投 与が必要なもの

本治験では、計 690 回の投与に対する反応評価を得た。被験者による反応評価の結果、82.0% の投与が「excellent」又は「good」と評価された。出血エピソードに対する 1 回目の投与後の評価でも、「excellent」又は「good」と評価された投与は 83.7%と同様の割合であった。これらの結果は出血発現から 8 時間を超えて治療が行われた被験者集団でも類似しており、出血エピソードのコントロールに必要となった投与回数の解析結果と一致する結果が得られた。1 回目の投与に対する反応評価が得られた日本人被験者 (6 例) では、61.9%(13/21 件)が「excellent」又は「good」であった。

被験者には、投与後 8~12 時間(多くの場合、追加投与の必要性を被験者が判断する前)に本 反応評価を記入するように依頼したが、この評価手順のため、1 回の投与でコントロール可能で あった被験者の評価のうち幾つかが、「moderate」の評価となった可能性がある。1 回の投与でコントロールされた多数の出血エピソードに関するデータを集計したところ、止血管理に関する rFIXFc の頑健な有効性を裏付ける結果が得られた。

止血に要した1回あたりの投与量の中央値は46.07 IU/kgであり、これは投与群間で同様であった。出血エピソード1件あたりの総投与量も同程度(46.99 IU/kg)であり、2回以上の投与が必要となった出血エピソード回数が少なかったとの結果と一致した。また、出血エピソードの治療に要した投与量は、自然出血と外傷性出血のいずれに対しても同様であった。これらの投与量は、有効な治療で期待される予測値と一致しており、公表されている提言において目標とされている投与量の範囲内である[1、2、3]。2回以上の投与を必要とした出血エピソードを有した被験者では1回目と2回目の投与の間隔の中央値が45.0時間であり、追加投与まで約2日の間があったことが示された。

rFIXFcによる止血管理に関するデータの要約を表 1.8.2 - 1に示す。

表 1.8.2 - 1 止血管理の要約 (998HB102 試験 最大の解析対象集団)

	被験者数
	N=119
総出血エピソード回数	636
出血エピソード治療の総投与回数	714
止血に要した投与回数 <sup>a</sup>	
1回	575 ( 90.4%)
2回	44 ( 6.9%)
3回以上	17 ( 2.7%)
1回目の投与に対する反応 b	
Excellent 又は Good	513 ( 83.7%)
Excellent	222 ( 36.2%)
Good	291 ( 47.5%)
Moderate	90 ( 14.7%)
No response	10 ( 1.6%)
出血エピソード治療での rFIXFc の 1 回投与量(IU/kg) °	
自然出血	42.53 (30.30, 53.76)
外傷性出血	51.15 (35.09, 68.03)
出血エピソード治療での rFIXFc 総投与量(IU/kg) °	
自然出血	45.45 (31.75, 55.56)
外傷性出血	52.25 (37.88, 74.35)

a パーセンテージは出血エピソード回数を基に算出した

出典: 998HB102 試験 [治験総括報告書(第5.3.5.2.1項) Table 23、Table 25 及び Table 106]

以上より、既存の治療法で用いている用量で rFIXFc を投与した際の、止血管理に関する頑健な有効性が示された。2回目の投与が必要となった被験者はごくわずかであり、2回目の投与が実施された場合の投与は、1回目の投与から約2日後に行われた。

## (2) 定期補充療法に関する効果

第3相試験(998HB102試験)の結果、定期補充療法として使用した場合の rFIXFc の有効性が証明された。以下の二つの定期補充療法のうち、いずれかひとつのレジメンで治療した被験者の場合、急性出血の補充療法群(Arm 3)と比べて、出血エピソードの件数が有意に少なかった:1)週1回の定期補充療法群(Arm 1)、2)個々に投与間隔を調整する定期補充療法群(Arm 2)。これら2つの定期補充療法では、同じ目標 FIX活性(トラフ値がベースライン時より1%~3%上回る、又は臨床的徴候に応じた値を上回る)に到達するようにした。本治験デザイン上、個々の

bパーセンテージは1回目の投与に対する反応評価が得られた出血エピソード回数を基に算出した

c 要約統計量:中央値(第1四分位点,第3四分位点)

被験者で追跡調査期間が異なったが、各投与群の90%を超える被験者の試験期間が9ヵ月以上であったことから、年間出血エピソード回数を十分評価することができた。

本治験の主要有効性解析は負の二項分布モデルを用いて年間出血エピソード回数の減少を急性 出血の補充療法群と比較することであった。米国 FDA (食品医薬品局)が提供している規制当 局のガイダンスと一致するように、臨床的に意味のある閾値(急性出血の補充療法群と比べて 50%減少)を事前に設定した。第 3 相試験の結果、2 つの定期補充療法ともに年間出血エピソー ド回数が急性出血の補充療法に比べてそれぞれ、83%及び 87%減少し、当該閾値を超えた。年間 出血エピソード回数と負の二項分布モデルに基づく減少率を表 1.8.2 - 2 に示した。

表 1.8.2 - 2 有効性評価期間中に発現した出血エピソードの要約 (998HB102 試験 最大の解析対象集団)

	Arm 1 (N=63)	Arm 2 (N=29)	Arm 3 (N=27)
1 例あたりの出血エピソード回数 n(%)			
n	61	26	27
0	14 (23.0%)	11 (42.3%)	0
1	11 (18.0%)	2 ( 7.7%)	0
2	6 ( 9.8%)	1 ( 3.8%)	1 ( 3.7%)
3	10 (16.4%)	5 (19.2%)	0
4	8 (13.1%)	2 ( 7.7%)	2 ( 7.4%)
5	3 ( 4.9%)	1 ( 3.8%)	0
>5	9 (14.8%)	4 (15.4%)	24 (88.9%)
出血エピソード回数	167	67	402
追跡期間(被験者年) <sup>a</sup>	53.6	28.5	21.9
平均追跡期間(被験者年)	0.88	1.10	0.81
年間出血エピソード回数 <sup>b</sup> 平均値(標準偏差) 中央値 第1四分位点,第3四分位点 最小値,最大値	3.07 (2.874) 2.95 1.01, 4.35 0.0, 12.8	2.45 (3.021) 1.38 0.00, 3.43 0.0, 8.9	18.70 (10.033) 17.69 10.77, 23.24 2.2, 41.6
年間出血エピソード回数(負の二項回帰モデル)の群間比 95%信頼区間	3.12 2.46, 3.95	2.40 1.67, 3.47	18.67 14.01, 24.89
年間出血エピソード回数の群間比。 (減少率) 95%信頼区間	0.17 (83%) 0.11, 0.24	0.13 (87%) 0.08, 0.20	
p値°	< 0.001	< 0.001	

a 追跡期間(被験者年)は全被験者の有効性評価期間(年)を累積した

出典:998HB102 試験 [治験総括報告書(第5.3.5.2.1項) Table 18、Table 19 及び Table 79]

b 要約統計量は被験者ごとの年間出血エピソード回数に基づいた

c 群間比及びp値はArm1対Arm3及びArm2対Arm3の対比較による

#### Arm 3 Overall Arm 2 Overall Arm 2 Japan Arm 1 Overall Arm 1 Japan Subgoups of Arm 1 By pre-study regimen **Prophylaxis** On-demand By bleeds in prior 12 months 0 1-11 12-23 24-35 >=36 By age category (years) 12-17 18-64 >=65 By number of target joints None present <= median > median 0 10 15 20 25 30

Summary of Annualized Bleeding Rate Subgroup Analyses

SOURCE: FACTOR9HB/JAPAN/CSR/F-SUMMARY-ABR-SUBGROUP.SAS

DATE:

図 1.8.2 - 1 年間出血エピソード回数のサブグループ解析 (998HB102 試験 最大の解析対象集団)

Median Annualized Bleeding Rate (25% - 75%)

出典: 998HB102 試験 [治験総括報告書追補版(第5.3.5.2.2項) Figure 2]

定期補充療法群では、年間出血エピソード回数の減少率が急性出血の補充療法群と比べて大きく、また臨床的に意味のある事前規定した閾値を超えていることから、この群間差が季節的変動や他の評価済み又は未評価の交絡因子によるものであるとは考えにくい。主要評価項目の頑健性は、統計解析計画書であらかじめ規定した二つの追加解析(一つ目の解析では記録された全出血エピソードを検討し、二つ目の解析では前治療が急性出血の補充療法であった被験者のみを対象として、定期補充療法群と急性出血の補充療法群との差を検討した)によっても更に確認された。記録された全出血エピソードを解析した結果、主要解析と同程度の減少が確認され、また前治療が急性出血の補充療法であった被験者のみを対象として解析を行った結果でも、いずれの定期補充療法群(Arm 1 と Arm 2)の年間出血エピソード回数はそれぞれ急性出血の補充療法群(Arm 3)と比較して83%、89%減少しており、全体の解析結果と一致していた。これらの追加解析の結果においても、本剤の効果は主要解析と同程度と判明したことから、定期補充療法群の年間出血エピソード回数の減少は、rFIXFcの定期補充療法の直接的結果であることが裏付けられた。

出血エピソードの種類別及び部位別で見たときの年間出血エピソード回数の記述統計量からも rFIXFc の有効性が確認され、出血エピソードの大半が急性出血の補充療法を受けている重症血友 病 B 患者で予想される出血パターンである関節での自然出血であるということが明らかとなった。 予想されたとおり、定期補充療法による予防効果が最も大きかったのは自然出血エピソードであ

り、Arm 1 及び Arm 2 (中央値がそれぞれ 1.04 及び 0.88 回) の方が急性出血の補充療法群 (中央値: 11.78 回) よりも年間出血エピソード回数が少なかった。自然出血エピソードの場合に差が最も大きくなったのに加え、外傷性出血エピソード件数の中央値もまた、定期補充療法群の方が急性出血の補充療法群よりも低値であった。算出した年間出血エピソード回数を出血の種類別・部位別に表 1.8.2 - 3 に要約した。

表 1.8.2 - 3 出血部位及び出血の種類別の年間出血エピソード回数の要約 (998HB102 試験 最大の解析対象集団)

	Arm 1 (N=63)	Arm 2 (N=29)	Arm 3 (N=27)
N	61	26	27
全体	2.95 (0.0, 12.8)	1.38 (0.0, 8.9)	17.69 (2.2, 41.6)
自然出血	1.04 (0.0, 10.8)	0.88 (0.0, 6.2)	11.78 (0.0, 40.3)
外傷性出血	0.99 (0.0, 5.2)	0.00 (0.0, 8.4)	2.21 (0.0, 29.4)
不明	0.00 (0.0, 3.4)	0.00 (0.0, 3.2)	0.00 (0.0, 4.2)
関節	1.11 (0.0, 12.8)	0.36 (0.0, 7.8)	13.58 (1.0, 41.6)
自然出血	0.99 (0.0, 10.8)	0.00 (0.0, 6.2)	5.11 (0.0, 40.3)
外傷性出血	0.00 (0.0, 4.3)	0.00 (0.0, 7.5)	1.31 (0.0, 29.4)

要約統計量:中央値(最小値,最大値)

直近の投与から 72 時間超が経過してから出血治療のために追加投与した場合は同一部位の新たな出血エピソードとし、出血の種類は不明とした

出典:998HB102 試験 [治験総括報告書(第5.3.5.2.1 項) Table 24 及び Table 95]

二つの定期補充療法群のいずれかで治療を受けた被験者で年間出血エピソード回数が低値であったことは、統計解析計画書にあらかじめ計画していた全ての人口統計学的特性に基づくサブグループ(青年期サブグループなど)及び疾患に基づくサブグループ [重度合併症サブグループ (登録時に標的関節が認められた被験者など)] のいずれでも一致した結果が得られた。全体の年間出血エピソード回数、及び Arm 1 (サブグループ解析を行うのに十分な数の被験者数を含む群)の重要な被験者サブグループ別に見た年間出血エピソード回数を図 1.8.2 - 1 に示した。

Arm 2 では登録時に標的関節が認められた被験者は少なかったが、年間出血エピソード回数を標的関節数の分類別(標的関節なし、認められた標的関節数が中央値未満であった被験者、中央値と同数であった被験者、又は中央値を超えていた被験者)に要約したところ、rFIXFc の有効性は標的関節が最も多い被験者群でも依然として顕著であった。

標的関節を有する被験者が急性出血の補充療法から定期補充療法に切り替えた場合、標的関節内の炎症や出血が消失するまでに一定の期間を要することがある。これは定期補充療法開始後の最初の数ヵ月間に出血エピソード発現率がより高値となり得ることを示している。標的関節を有する被験者及び/又は追跡調査期間が短い被験者の割合が投与群間で不均衡となる可能性を排除するため、治験の最終3ヵ月間、及び最終6ヵ月間の年間出血エピソード回数を検討することをあらかじめ規定した。治験期間中に投与を9ヵ月間以上受けた被験者の最終6ヵ月間での年間出血エピソード回数及び投与を6ヵ月間以上受けた被験者の最終3ヵ月間での年間出血エピソード

回数を要約した結果、これらの年間出血エピソード回数は、全体の年間出血エピソード回数と一致していることが判明した。このことから、全体の年間出血エピソード回数は安定しており、調査期間が短いことなどの外れ値や、標的関節内の炎症や出血が消失するまでに時間を要する被験者の影響を受けないことが示された。

第3相試験では、治験登録前の12ヵ月間の出血エピソードに関するデータをレトロスペクテ ィブに収集した。Arm 1 と Arm 2 に組み入れられた被験者それぞれの約 50%及び Arm 3 の全ての 被験者が前治療として急性出血の補充療法を受けていたことから、前治療として急性出血の補充 療法を受けていた被験者からのデータが最も情報量が多く、十分な被験者数で群間比較すること が可能であった。Arm 3 の被験者では、治験登録前の 12 ヵ月間の年間出血エピソード回数の中 央値は、治験期間中の年間出血エピソード回数(約 18 回)と同程度であった。本所見はレトロ スペクティブに収集したデータの妥当性を裏付けており、比較検討に用いた急性出血の補充療法 群では「治験実施効果」が存在しないことを示唆している。Arm 1 と Arm 2 の被験者についてみ ると、治験登録前12ヵ月間での年間出血エピソード回数の中央値は23~25回であった(表1.8.2 - 4)。Arm 1 と Arm 2 の年間出血エピソード回数の方が高値であることから、前治療として急性 出血の補充療法を受けていた被験者のうち、治験登録前 12 ヵ月間に多くの出血エピソードが発 現した被験者が、本治験の定期補充療法群への組入れを選択した可能性がある。このことから、 被験者を無作為に割り付けなかったことによって、本治験を無効にするバイアスがかかった可能 性があった。しかしながら、急性出血の補充療法から定期補充療法に切り替えて本治験に組み入 れられた被験者で出血エピソードの回数がより多かったにもかかわらず、定期補充療法群で頑健 かつ一貫性のある年間出血エピソード回数の減少が認められたことから、定期補充療法としての rFIXFcの使用が有効であることが裏付けられた。

表 1.8.2 - 4 治験前 12 ヵ月の出血エピソード回数と有効性評価期間中の年間出血エピソー ド回数との比較(998HB102 試験 最大の解析対象集団)

治験前の FIX レジメン	Arm 1 (N=63)	Arm 2 (N=29)	Arm 3 (N=27)
定期補充療法			
n	32 <sup>a</sup>	11 <sup>b</sup>	0
ベースライン時(中央値)	2.5	2.0	
有効性評価期間中(中央値)	2.1	0.0	
中央値の差	0.0	-0.6	
急性出血の補充療法			
n	27°	12	27
ベースライン時(中央値)	23.0	25.0	18.0
有効性評価期間中(中央値)	2.5	1.9	17.7
中央値の差	-18.5	-23.5	-1.3

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> 有効性評価期間中の年間出血エピソード回数算出時は n=31

出典:998HB102試験[治験総括報告書(第5.3.5.2.1項) Table 89]

#### 生活の質(QoL)

Arm 1 と Arm 2 の 18 歳以上の被験者 58 例を対象として、Haem-A-QoL (生活の質) 質問票をベースラインと Week 26 及び/又は Week 52 に回答させ、QoL 評価尺度に対する rFIXFc の定期補充療法に関する効果を検討した。ベースライン時からの変化量を治験前の補充療法の種類 (定期補充療法又は急性出血の補充療法レジメン) 別に解析したところ、既存薬による定期補充療法から切り替えた被験者群でも、急性出血の補充療法から切り替えた被験者群でも、rFIXFc による定期補充療法により、被験者の QoL での血友病特有の改善が得られた。

## (3) 周術期の補充療法に関する効果

第3相試験(998HB102試験)の結果、rFIXFcは大手術下の止血維持にあたり、頑健な有効性を発揮することが示された。大手術は、通常(いつもとは限らないが)、術中に全身麻酔及び/又は呼吸補助を行い、体腔を大開口により曝露する、又は術中に身体的機能や生理学的機能の甚大な障害をもたらすあらゆる外科治療処置(待機的手術又は緊急手術)であるとし、治験実施計画書の指針に基づいて治験担当医師が定義した。周術期の補充療法における rFIXFc の有効性データは、被験者 12 例に対して行われた計 14 件の大手術から収集され、本条件下での有効性を適切に評価することができた。さらに、実施された手術の種類は幅広く、待機的手術と緊急手術の双方が含まれると共に、十分な止血が行われない場合には生命を脅かす出血が予測される外科治療も含まれた。関節置換術は重症血友病被験者で最も多く行われる大手術であり、第3相試験には5件の膝関節置換術が組み入れられた。全体的にみると、術後24時間に評価した止血の評価

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup>有効性評価期間中の年間出血エピソード回数算出時は n=10

<sup>°</sup>有効性評価期間中の年間出血エピソード回数算出時は n=26

は、全ての大手術において excellent 又は good であった。表 1.8.2 - 5 に要約するとおり、14 件の大手術中 13 件が excellent と評価された。

			反	応	
	手術数(被験者数)	Excellent	Good	Fair	Poor/None
大手術	14 (12)	13	1		
人工膝関節全置換術	5 (5)	4	1		
関節鏡検査	1 (1)	1			
足首の関節鏡下関節固定術	1 (1)	1			
直腸瘻閉鎖	1 (1)	1			
膝外固定	1 (1)	1			
腱移行術	1 (1)	1			
歯膿瘍治療のための切開及びドレ ナージ	1 (1)	1			
毛巣嚢胞治療のための切開及びド レナージ	1 (1)	1			
創面切除術、部分切開術	1 (1)	1			
左中指切開	1 (1)	1			
小手術 <sup>1</sup>	15 (13)	10	1	1	

表 1.8.2 - 5 周術期の補充療法に対する止血効果の概要 (998HB102 試験)

出典:998HB102 試験 [治験総括報告書(第5.3.5.2.1項) Table 28 及び Table 29]

手術期間中に血液製剤の輸血を必要とした被験者は 2 例であり、このうち 1 例は複雑な腹部手術を受け、もう 1 例は膝関節置換術を受けた。治験担当医師の報告によると、この 2 例の失血量は、血友病に罹患していない患者から予測される失血量の範囲内であったが、腹部手術を受けた1 例は FIX 製剤の追加投与が必要となり、その後試験から脱落した。大手術後の出血エピソードの要約は、治験総括報告書(第 5.3.5.2.1 項)に示した。

小手術時の止血維持における rFIXFc の有効性は、大手術時と一致していた。小手術は本治験中に被験者 13 例に対して 15 件(歯科処置、足関節鏡検査、冠動脈造影、心ステント留置、疣贅除去、扁桃周囲膿瘍と推定される疾患の生検など)行われた。止血が評価された小手術 12 件のうち、excellent 又は good と評価された止血は 11 件であり、残りの 1 件は fair であった(表 1.8.2 - 5)。

術中及び術後期間中の rFIXFc の投与は、実施医療機関での検査機関のモニタリングに基づいて判断した。これは、rFIXFc の投与はリアルタイムで管理する必要があり、また FIX 活性に基づいて調整する必要があるためである。本治験では、実施医療機関での検査によるモニタリングを用いることで、大手術患者を適切に管理することが可能であった。周術期の投与は rFIXFc の長い消失半減期から想定されるものであった。術中の止血維持にあたって、ほとんどの被験者が要した投与回数は1回又は2回であり、投与1回あたりの投与量の中央値は90.9 IU/kg(範囲:49.4~142.3 IU/kg)、総投与量の中央値は102.6 IU/kg(範囲:49.4~264.5 IU/kg)であった。術後

<sup>13</sup>件の小手術での反応評価が得られなかった

1~3日目の1日あたりの平均投与回数は約1回(用量範囲:17.1~79.5 IU/kg/日)であった。3日目以降は、投与量が減少し、ほとんどの被験者で投与頻度が減少した。

大手術時の血液凝固因子製剤の補充療法の用法・用量については明確なコンセンサスが存在しないこと及び地域ごとにバラツキがあることを踏まえ、治験担当医師が被験者ごとの PK データ及び rFIXFc の消失半減期が長いことを考慮して、日常診療に基づき rFIXFc を投与することを、第3相試験の治験実施計画書では認めた。このことは、手術期間中に記録された FIX 活性値と用量の範囲に反映されていた。この地域ごとの診療上のバラツキは、実際の臨床現場を反映しているが、rFIXFc の有効性は、地域の診療とは無関係に一貫していることが示された。地域ごとにバラツキがあるにもかかわらず、周術期の補充療法で使用された rFIXFc の投与量は、WFH が推奨している一般的なガイドラインの範囲内であった [1、2、3]。

## (4) 小児患者での有効性:

12 歳未満の治療歴のある小児患者を対象とした現在進行中の臨床試験(9HB02PED 試験)の PK に関する中間解析(凝固一段法による aPTT 測定)において、当該年齢層の小児患者においても治験前の FIX レジメンと比較して  $t_{1/2}$  の延長及び CL の低下が見られた [9HB02PED 試験、中間臨床薬理報告書(第 5.3.5.2.4 項、第 5.4.4 章)]。FIX 活性は有効性の代替マーカーであることから、rFIXFc 投与により FIX 活性に基づく PK プロファイルが改善したことは、当該年齢層の小児患者でも rFIXFc が効果を示すことを示唆している。

以上の結果より、急性出血の補充療法、定期補充療法、周術期の補充療法いずれにおいても有効性が確認されており、本剤の効能・効果は「血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」と設定した。

## 1.8.3 用法・用量(案)及びその設定根拠

## 1.8.3.1 用法・用量(案)

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、数分かけて緩徐に静脈内に注射する。

通常、1回体重 1kg 当たり 50 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。 定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 50 国際単位を週 1 回投与、又は 100 国際単位 を 10 日に 1 回投与から開始する。以降の投与量及び投与間隔は患者の状態に応じて適宜調節 するが、1 回の投与量は体重 1kg 当たり 100 国際単位を超えないこと。

## 1.8.3.2 用法・用量(案)の設定根拠

rFIXFc の用法・用量は、第 3 相試験 (998HB102 試験) の臨床有効性データ、第 3 相試験 (998HB102 試験) 並びに第 1/2a 相試験 (SYN-FIXFc-0007-01 試験) で得られた包括的な薬物動態データによって裏付けられた。また、小児患者を対象とした臨床試験 (9HB02PED 試験) の中間解析結果も参考に設定した。

## (1) 第3相試験(998HB102試験)の用量設定根拠

第3相試験(998HB102試験)で設定した4投与群で用いた用量及び投与間隔は、第1/2a相試験(SYN-FIXFc-0007-01試験)で得られたFIX上昇値及びFIX活性がベースライン値を1%上回った持続時間に基づいて選択した[4]。第1/2a相試験で得られたFIX上昇値の平均値は0.93(IU/dL)/(IU/kg)であったことから、血友病B患者に対する出血時の治療で一般的に推奨されるFIX製剤の用量を用いてもよいことが示された[1]。第1/2a相試験のPKデータのモデル解析に基づくと、本剤50IU/kgを静脈内投与した場合、投与後7日(投与後168時間)のFIX活性の平均値及び中央値は、ベースラインよりもそれぞれ2.47%及び2.10%高くなると予測された。さらに、約80%の被験者で、投与7日後のFIX活性がベースラインよりも1%高い値を示すと推定された。このことから、Arm1の初回用量を、50IU/kgの週1回投与とした。同様に、本剤100IU/kgを静脈内投与した場合、FIX活性が1%を上回る値を維持できる期間の平均値は12.3日と推定され、Arm2の用量100IU/kgでの最初の投与間隔を10日間とした。

## (2) 急性出血の補充療法に関する推奨用法・用量

第 3 相試験 (998HB102 試験) により、出血エピソードに対する治療では、1 回投与量約 50 IU/kg での投与が有効であるとの結果が得られた。本治験で得られた FIX 上昇値を考慮すると、30~60 IU/kg の用量範囲で投与した場合の、FIX 活性は 30%~60%となると考えられる。本治験で 2 回目の投与を要した小規模の (被験者数が少ない) 被験者集団では、1 回目の投与から 45 時間後に 2 回目の投与が行われていた。ポピュレーション PK のモデル解析に基づくと、本剤 50 IU/kg の投与から 48 時間後の FIX 活性の予測中央値は 8.62 (5%点:5.36、95%点:13.2) であった。したがって、これらの臨床データと PK シミュレーション結果により、止血管理に関する補充療法では、必要に応じ 48 時間後に本剤 30~60 IU/kg を再投与するとの用法・用量に関連する

使用上の注意が裏付けられている。本治験では、大出血に関するデータを収集しなかったが、本 剤 100 IU/kg を投与すると、大部分の患者で FIX 活性が 80%以上になると PK シミュレーション により推定されている。2 回目以降の投与は、患者の反応に基づいて判断すべきであり、出血が継続している患者に対しては、大手術時の推奨用量に従うことも可能である。出血エピソードに 対する用量に関する目安を表 1.8.3 - 1 に示した。

出血の程度	必要な血液凝固第 IX 因子レベル (%又は国際単位/dL)	投与量 (国際単位/kg)及び投与 頻度 (時間)		
軽度及び中等度 例:関節出血、神経血管障害を 伴わない表在筋出血(腸腰筋除 く)、深い裂傷及び腎出血、表 在性軟組織出血、粘膜出血	30~60	30~60 国際単位/kg 出血所見が認められる場合、48 時間毎に追加投与すること。		
重度 例:生命を脅かす出血	80~100	100 国際単位/kg 追加投与に関しては、周術期に おける投与量及び投与方法の目 安を参照すること。		

表 1.8.3 - 1 急性出血の補充療法での投与量及び投与間隔の目安

ガイドライン [1、2、3] から改変した

また、その後の用量及び投与間隔は、患者の状態及び臨床効果を考慮して適宜調整する。

第3相試験に組み入れられた日本人被験者での急性出血の補充療法時の rFIXFc の有効性、安全性及び PK データはいずれも全体の結果と同様であったことから、日本人血友病 B 患者においても当該用法・用量を適用することは妥当であると考える。

## (3) 定期補充療法の推奨用法・用量

第3相試験 (998HB102試験) の Arm 1 と Arm 2 の定期補充療法群から得られたデータから、FIX 活性のトラフ値が 1%超に維持されるように rFIXFc の投与量を調整した週 1 回の定期補充療法 (開始用量:50 IU/kg) や、個々に投与間隔を調整した定期補充療法 (開始用法・用量:10 日間ごとに 100 IU/kg) が、臨床的有効性を示すことが確認された。両定期補充療法共に、年間出血エピソード回数の有意な減少を示した。本治験を 9 ヵ月以上継続した被験者群を対象として、最終 6 ヵ月間の用量 (Arm 1) 及び投与間隔 (Arm 2) を分析した結果、それぞれ中央値 40.7 IU/kg (範囲:21.3~82.7 IU/kg)、中央値 13.8 日 (範囲:7.8~19.1 日) が示されたことから、個々の患者のニーズに合わせた柔軟性のある投与方法の必要性が示されたと考える。日本人被験者での最終 6 ヵ月間の用量 (Arm 1) 及び投与間隔 (Arm 2) の範囲は、それぞれ 39.6~70.6 IU/kg (4例) 及び 10.4~14.0 日間 (2例) であった。

Arm 1 の逐次的 PK サブグループでのノナコグアルファとの PK 比較によって、第 1/2a 相試験 の結果が裏付けられた。本剤はノナコグアルファと比較して消失半減期が 2.43 倍延長し、 Time 1%が 2.21 倍延長し、同程度の FIX 上昇値が得られることが示された。Arm 1 での 50 IU/kg

投与後の Time 1%の平均値は 11.2 日であった。Arm 2 から得られた PK の結果から、100 IU/kg 投与後の Time 1%の平均値は 15.4 日であった。PK 評価結果から、75%の患者で 14 日間の投与間隔 にわたり FIX 活性が 1%超に維持されると思われる。

全被験者を対象としたポピュレーション PK 解析を利用して、大半の被験者において FIX 活性 度が投与間隔を通じて 1%超に維持されるような開始時の投与方法をシミュレーションした。50 IU/kg 投与による週 1 回の投与、100 IU/kg の 10 日間隔での投与及び 100 IU/kg の 14 日間隔での投与についてシミュレーションを行った。ポピュレーション PK 解析のモデル解析の結果、トラフ値の FIX 活性値が 1%以上に維持される被験者の割合は、50 IU/kg 投与による週 1 回の投与で 95%超、100 IU/kg の 10 日間隔での投与で 90%、100 IU/kg の 14 日間隔での投与で 53%であった。臨床データと関連してポピュレーション PK 解析により 100 IU/kg の 14 日ごと投与を行うと、約 50%の被験者で治療が成功することが裏付けられた。隔週での投与による利便性や PK 結果や臨床症状に基づいて、投与間隔を短く調整できる投与法であることを考慮すると、14 日間隔の投与法が適切な治療開始投与法の一つであることが示された。

これらの所見に基づくと、大半の被験者を適切に治療するにあたっては、以下の rFIXFc の開始時の投与方法を実施することで差し支えないと考える:

- 1回50国際単位/kgを1週毎に投与する
- ・ 1回 100 国際単位/kg を 10~14 日毎に投与する
- 2 つの定期補充療法の用法及び用量共に、患者の状態及び臨床効果に合わせて適宜調整できる。

日本人被験者での成績から、日本人血友病 B 患者の定期補充療法においても前述した rFIXFc の推奨用法・用量を適用することは妥当であると考える。

## (4) 周術期の補充療法での推奨用法・用量

第3相試験(998HB102試験)で評価された大手術14件中、術中に止血を維持するために投与したrFIXFcの総投与量の中央値は102.6 IU/kgであった。周術期のrFIXFcの1回投与量の最大値は142.3 IU/kgであった。術後3日間の1日あたりのrFIXFcの投与量は17.1~79.5 IU/kg/日であり、3日目以降、1日あたりのrFIXFcの投与量は減少した。これらのデータは、rFIXFcの消失半減期が長いこと及び術後期間の回復期に目標FIX活性値が低下したことと一致している(表1.8.3-2)。このモデルによる用法・用量では、術後最初の3日間では95%以上の患者で30%以上のFIX活性値が得られ、その後の11日間には95%の患者で15%以上のFIX活性値が得られると予測される。

本治験は小手術を受ける被験者から用法・用量に関する詳細情報を収集するようにはデザインされていなかったが、通常の PK 解析に基づくと、rFIXFc 50~80 IU/kg を投与すれば、大半の被験者で小手術時の推奨範囲内の FIX 活性値が得られることが予測された。rFIXFc の追加投与は、処置の特性、FIX 活性値の測定値、ポピュレーション PK 解析のシミュレーションデータに基づいて実施することで問題ないと思われる(表 1.8.3-2 参照)。

第3相試験の臨床データ及びPKデータの全体像に基づき、また周術期管理用の現時点の推奨FIX活性値を考慮に入れて、周術期管理用のrFIXFcの推奨用量を表1.8.3-2に要約した。

表 1.8.3 - 2 周術期の補充療法での投与量及び投与間隔の目安

手術の種類	必要な初回血液凝固第 IX 因子レベル	投与量 (国際単位/kg)
	(%又は国際単位/dL)	及び投与頻度 (時間)
小手術	50~80	50~80 国際単位/kg
(合併症のない抜歯を含		
む)		通常、単回投与で十分である が、必要に応じ、24-48 時間後に 追加投与を行う。
大手術	初回:60~100	100 国際単位/kg (初回投与)
(腹腔内手術、人工関節置		
換術を含む)	1~3 日目:	最初の3日間は、初回投与6~10
	維持レベル 40~60	時間後、及び24時間毎に80国 際単位/kgの追加投与を考慮する
	4~6 日目:	こと。
	維持レベル 30~50	
	7~14 日目:	本剤は長期半減期を有すること から、3日目以降は、投与量を減
	維持レベル 20~40	量し、投与間隔を48時間毎に延期すること。

ガイドライン [1、2、3] から改変した

第3相試験(998HB102試験)で周術期の補充療法群に組み入れられた日本人被験者はいなかった。しかしながら、急性出血の補充療法における日本人被験者での成績が全体の被験者集団での成績と一致していたこと及び日本人被験者のPKプロファイルが日本人以外の被験者と同様であったことから、日本人血友病B患者の周術期の補充療法においても前述したrFIXFcの推奨用法・用量を適用することは妥当だと考える。

## 1.8.4 使用上の注意(案)及びその設定根拠

本剤の「使用上の注意(案)」は、主として本剤の CDS をもとに、同種同効品(ベネフィクス®、ノバクト®M、クリスマシン® M、PPSB®-HT)の添付文書を参照して設定した。

#### 使用上の注意 (案)

## 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

体重1kg当たり1国際単位の本剤を投与することにより、循環血漿中の血液凝固第IX因子レベルが1%(1国際単位/dL)上昇することが見込まれる。

個々の患者における薬物動態(消失半減期、上昇値等)及び本剤に対する臨床効果は異なるため、必要量は以下の計算式に基づいて算出すること。

必要量 (国際単 =  $\frac{k_{\pm}}{(kg)}$  ×  $\frac{m液凝固第IX因子の L}{ERLPHE(%又は国 × 昇値の逆数[(国際単位/kg)]}$ 

2. 急性出血時又は周術期に使用する場合は、血液凝固第IX因子活性 の測定を行うなど患者の状態を観察し、下表を参考に投与量及び 投与間隔を調節すること。また、国内外の最新のガイドラインも 参照すること。[「重要な基本的注意(5)臨床検査」及び「臨床 検査結果に及ぼす影響」の項参照]

急性出血時における投与量及び投与間隔の目安1). 2). 3)

#### [「薬物動態」の項参照]

[一条初勤思] 0 英多無]				
出血の程度	必要な血液凝固第 IX 因子レベル(% 又は国際単位/dL)	投与量(国際単位/kg) 及び投与頻度(時間)		
軽度及び中等度 例:関節出血、神経血管 障害を伴わない表在筋出 血 (腸腰筋除く)、深い裂 (易び腎出血、表在性軟 組織出血、粘膜出血	30~60	30~60 国際単位/kg 出血所見が認められる 場合、48 時間毎に追加 投与すること。		
重度 例:生命を脅かす出血	80~100	100 国際単位/kg 追加投与に関しては、 周術期における投与量 及び投与方法の目安を 参照すること。		

## 周術期における投与量及び投与間隔の目安 1). 2). 3)

## [「薬物動態」の項参照]

	[一条的功态] 07克罗杰]			
手術の種類	必要な初回血液凝固	投与量(国際単位/kg)		
	第 IX 因子レベル	及び投与頻度(時間)		
	(%又は国際単位/dL)			
小手術	50~80	50~80 国際単位/kg		
(合併症のない抜				
歯を含む)		通常、単回投与で十分であ		
		るが、必要に応じ、24-48 時		
		間後に追加投与を行う。		
大手術	初回:60~100	100 国際単位/kg(初回投与)		
(腹腔内手術、人				
工関節置換術を含	1~3 日目:	最初の3日間は、初回投与6		
む)	維持レベル 40~60	~10 時間後、及び 24 時間毎		
		に80国際単位/kg の追加投		
	4~6 日目:	与を考慮すること。		
	維持レベル 30~50			
		本剤は長期半減期を有する		
	7~14 日目:	ことから、3日目以降は、投		
	維持レベル 20~40	与量を減量し、投与間隔を		
		48 時間毎に延期すること。		

- 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
- (1) 本剤の成分又は他の血液凝固第 IX 因子製剤に対し過敏症の既 往歴のある患者
- (2) 肝疾患の患者、術後の患者、新生児、血栓塞栓性事象のリスクのある患者、線維素溶解の徴候又は播種性血管内凝固症候群(DIC)のある患者[血栓塞栓性合併症のリスクがあるので、これらの患者への投与に際しては、本剤の治療上の有益性と合併症のリスクを勘案すること。]

# 設定根拠

#### $1.\sim$ 2

本剤の CDS の Dosage and Method of Administration の項及び類薬の添付文書に基づき設定した。

#### $(1)\sim(2$

一般的な注意事項として、本剤の CDS の Contraindications の項及び類薬の添付文書に基づき 設定した。

#### 使用上の注意 (案)

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与は、血友病の治療経験をもつ医師のもとで開始すること。
- (2) 本剤の投与によりアナフィラキシーを含むアレルギー反応があらわれることがあるので、十分に観察を行うこと。
- (3) 患者の血中に血液凝固第 IX 因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。
- (4) 血液凝固第 IX 因子に対するインヒビターが発生した患者では、血液凝固第 IX 因子投与によりアナフィラキシーのリスクが増加する可能性がある。アレルギー反応の既往がある患者には、血液凝固第 IX 因子に対するインヒビターの有無を確認すること。また、急性過敏症反応の兆候及び症状を慎重に観察し、本剤投与初期には特に注意すること。
- (5) 十分な血液凝固第 IX 因子レベルに到達・維持していることを確認するため、必要に応じ、血漿中血液凝固第 IX 因子レベルをモニタリングすること。
- (6) 本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者 又はその家族が適切に使用可能と判断した場合のみに適用するこ と。本剤を処方する際には、使用方法等の患者教育を十分に実施 したのち、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医 師の管理指導のもとで実施すること。また、患者又はその家族に 対し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等について も十分説明し、在宅自己注射後何らかの異常が認められた場合や 投与後の止血効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡 するよう指導すること。適用後、在宅自己注射の継続が困難な場 合には、医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行う こと。

#### 設定根拠

#### $(1)\sim(5)$

本剤の CDS の Warnings and Precautions の項及び類薬の添付文書に基づき設定した。

(6

本剤は在宅自己注射されることが予想されるため、一般的な注意喚起を設定した。

#### 3. 副作用

治療歴のある先天性血友病 B 患者を対象とした国際共同第3相臨床試験において、安全性評価対象例119例(日本人6例を含む)中10例(8.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛2例(1.7%)及び口の錯感覚2例(1.7%)等であった。(承認時)

#### (1) 重大な副作用 (類薬)

#### 1) ショック、アナフィラキシー

他の凝固因子製剤においてショック、アナフィラキシー関連事象が報告されている。ショック、アナフィラキシー関連事象があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、悪寒、血管浮腫、呼吸困難、血圧低下、頻脈等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]

#### 2) 血栓塞栓症

他の凝固因子製剤において血栓関連事象が報告されている。血栓 関連事象があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常 が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### (2) その他の副作用

器官別大分類	頻度		
命目別入刀規	1%~2%未満	1%未満	
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、 味覚異常	
胃腸障害	口の錯感覚	呼気臭	
一般・全身障害および 投与部位の状態		疲労,注入部位疼痛	
心臓障害		動悸	
腎および尿路障害		閉塞性尿路疾患	
血管障害		低血圧	

本剤の CDS の Adverse Drug Reactions の項に基づき、日本を含む国際共同第3相臨床試験の安全性成績を掲載した。

使用上の注意(案)	設定根拠
4. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察し ながら慎重に投与すること。	一般的な注意として、本剤の CDS の Special Population (Geriatric)及び類薬の添付文書を参考に設 定した。
5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、生殖発生毒性試験は実施していない。本剤は Fc 領域を有するため、胎盤を通過する可能性がある。] (2) 授乳中の婦人には、投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物における乳汁移行試験は実施していない。]	(1)~(2) 本剤の CDS の Fertility、Pregnancy and Lactation 及 び類薬の添付文書を参考に設定した。
6. 小児等への投与 12歳未満の患者においては、通常よりも高い投与量及び頻回な投与が必要となる可能性があるため、投与量及び投与頻度の調節について適宜検討すること。[「薬物動態」の項参照]	本剤の CDS の Special Population (Pediatric) 及び類薬の添付文書を参考に設定した。さらに、小児患者を対象とした本剤の臨床試験(9BH02PED)の中間解析結果も参考に設定した。
7. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤投与後の血液凝固第 IX 因子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。カオリンを含む 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こと。	本剤の CDS の Monitoring Laboratory Tests を参考に 設定した。
<ul> <li>8. 適用上の注意 <ul> <li>(1) 調製時:</li> <li>1) 本剤及び添付溶解液を冷所保存している場合、調製前に室温に戻しておくこと。</li> <li>2) 添付された溶解液のみ使用すること。本剤に溶解液全量を加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること(激しく振とうしないこと)。</li> <li>3) 他の製剤と混合しないこと。</li> <li>4) 溶解した液は、わずかな乳白色又は無色である。沈殿又は濁りが認められる場合、使用しないこと。</li> <li>5) 溶解した液を注射器に移す場合、フィルター付バイアルアダプターを用いること。</li> <li>6) 溶解した液は、室温(30℃まで)で6時間保存することができる。6時間以内に使用されない場合は、廃棄すること。</li> <li>7) 未使用の場合、室温(30℃まで)で保存することもできる。室温で保存した場合には、使用期限を超えない範囲で6ヵ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないこと。</li> </ul> </li> </ul>	(1)~(3) 本剤の CDS の Pharmaceutical Particulars 及び類薬の 添付文書を参考に設定した。
(2) 投与時: 1) 他剤と同じチューブを使用しないこと。また、他剤に使用した容器で、本剤と希釈液を混合しないこと。 2) 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。	
(3) 在宅自己注射: 1) 子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。 2) 光の影響を防ぐために、薬剤バイアルは外箱に入れた状態で保存すること。 3) 使用済みの医療機器等の処理については、主治医の指示に従うこと。	
9. その他の注意 他の血液凝固第IX因子製剤において、中心静脈カテーテルを用いた持 続注入により血栓症が報告されている <sup>4</sup> 。	本剤の CDS の Warnings and Precautions の項及び類薬の添付文書に基づき設定した。

## 1.8.5 参考文献

- 1 Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia [Internet]. 2012. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22776238. Accessed Jul 06.(第5.4.1-93項)
- 2 Hemophilia of Georgia. Protocols for the treatment of hemophilia and von Willebrand disease. Treatment of Hemophilia [Internet]. 2008; No. 14. Available from: http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1137.pdf. Accessed December 04, 2012. (第5.4.1-46項)
- 3 Roberts HR, Eberst ME. Current management of hemophilia B. Hematol Oncol Clin North Am. 1993;7(6):1269-80.(第5.4.1-81項)
- 4 Shapiro AD, Di Paola J, Cohen A, et al. The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. Blood. 2005;105(2):518-25.(第5.4.1-87項)

オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 250 オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 500 オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 1000 オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 2000 オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 3000

第1部(モジュール1)

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社

# 目次

1.9	一般的名称に係る文書	3	3
1.9.1	INN	?	3
192		2	2
1.9.4	JAN		J

## 1.9 一般的名称に係る文書

## 1.9.1 INN

現在、p-INNが決定しているが、r-INNの収載にはいたっていない(2014年5月時点)。

- · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
INN 収載名称	Eftrenonacog Alfa (Genetical Recombination)
INN 掲載誌	p-INN List 109, WHO Drug Information, Vol. 27, No. 2, 2013 p.153

## 1.9.2 JAN

エフトレノナコグ アルファ (遺伝子組換え) は、平成25年7月24日付で医薬品一般的名称 について申請を行い、平成26年5月29日付厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知(薬食審査発0529第1号)により公示された。

発 U529 弟 1 方) により公示された。							
	英 名	日 本 名					
医薬品一般的名称	Eftrenonacog Alfa	エフトレノナコグ アルファ					
	(Genetical Recombination)	(遺伝子組換え)					
化学名 又 は 本質記載	Eftrenonacog Alfa is a recombinant Fc-human blood coagulation factor IX (FIX) fusion glycoprotein (molecular weight: ca. 109,000) composed of a A-chain consisting of 642 amino acid residues and a B-chain consisting of 227 amino acid residues. Amino acids at positions 1-415 of the A-chain correspond to FIX, and amino acids at positions 416-642 of the A-chain and the B-chain correspond to Fc domain of human IgG1. Eftrenonacog Alfa is produced in a human embryonic kidney cell line. [日本名]  エフトレノナコグ アルファは、遺伝子組換え Fc-ヒト血液凝固第 IX 因子 (FIX) 融合糖タンパク質 (分子量:約 109,000) であり、642 個のアミノ酸残基からなる A 鎖、及び 227 個のアミノ酸残基からなる B 鎖で構成される. A 鎖の 1~415 番目のアミノ酸は FIX、A 鎖の 416~642 番目のアミノ酸及び B 鎖はヒト IgG1 の Fc ドメインに相当する. エフトレノナコグ アルファは、ヒト胎児由来腎細胞株により産生される.						
化学構造式 又 は	別紙のとおり						
	MilwAca C 4つ A						
アミノ酸配列等 分子式及び分子量	$C_{4330}H_{6648}N_{1164}O_{1331}S_{41}:97620.78$ (タンパク質A 鎖: $C_{3186}H_{4909}N_{861}O_{986}S_{33}:72107.39$	質部分、2本鎖)					
カーバ及びカー里	B鎖: C <sub>1144</sub> H <sub>1773</sub> N <sub>303</sub> O <sub>345</sub> S <sub>8</sub> : 25547.66						

## 別紙:A鎖及びB鎖のアミノ酸配列及び糖鎖構造

Α鎖

YNSGKLEEFV QGNLERECME EKCSFEEARE VFENTERTTE FWKQYVDGDQ
CESNPCLNGG SCKDDINSYE CWCPFGFEGK NCELDVTCNI KNGRCEQFCK
NSADNKVVCS CTEGYRLAEN QKSCEPAVPF PCGRVSVSQT SKLTRAETVF
PDVDYVNSTE AETILDNITQ STQSFNDFTR VVGGEDAKPG QFPWQVVLNG
KVDAFCGGSI VNEKWIVTAA HCVETGVKIT VVAGEHNIEE TEHTEQKRNV
IRIIPHHNYN AAINKYNHDI ALLELDEPLV LNSYVTPICI ADKEYTNIFL
KFGSGYVSGW GRVFHKGRSA LVLQYLRVPL VDRATCLRST KFTIYNNMFC
AGFHEGGRDS CQGDSGGPHV TEVEGTSFLT GIISWGEECA MKGKYGIYTK
VSRYVNWIKE KTKLTDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR
TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV
LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR
DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK

B鎖

DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED

PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK

CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK

GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG

NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK

#### Δ銷

E7, E8, E15, E17, E20, E21, E26, E27, E30, E33, E36, E40: 部分的γ-カルボキシ化; D64: 部分的β-ヒドロキシ化; Y155: 部分的硫酸化; S158: 部分的リン酸化; S53, S61, N157, N167, N492: 糖鎖結合; T159, T169: 部分的糖鎖結合; K642: 部分的プロセシング

#### B鎖

N77: 糖鎖結合; K227: 部分的プロセシング

A鎖 C421-B鎖 C6, A鎖 C424-B鎖 C9: ジスルフィド結合

## 主な糖鎖の推定構造:

A鎖 S53

Xyl-Xyl-Glc

A鎖 S61

(NeuAc-Gal-GlcNAc)<sub>0,1</sub>-Fuc

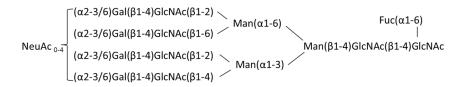
A鎖 T159

 $(HexNAcHex)_{(1,2)}NeuAc_{(1,2)}SO_{3(0,1)} \\$ 

A鎖 T169

 $(HexNAcHex)_{(1,2)}NeuAc_{(1,2)}SO_{3(0,1)}$ 

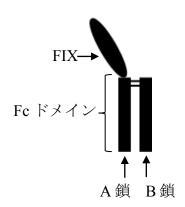
## A鎖 N157, N167



## A鎖 N492, B鎖 N77

$$\mathsf{Gal}_{0\text{-}2} \begin{bmatrix} (\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}2)\mathsf{Man}(\alpha 1\text{-}6) & \mathsf{Fuc}(\alpha 1\text{-}6) \\ (\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}2)\mathsf{Man}(\alpha 1\text{-}3) & \mathsf{Man}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc} \\ (\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}2)\mathsf{Man}(\alpha 1\text{-}3) & \mathsf{Man}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc} \\ (\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}2)\mathsf{Man}(\alpha 1\text{-}3) & \mathsf{Man}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc} \\ (\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}2)\mathsf{Man}(\alpha 1\text{-}3) & \mathsf{Man}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc} \\ (\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}2)\mathsf{Man}(\alpha 1\text{-}3) & \mathsf{Man}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc} \\ (\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}2)\mathsf{Man}(\alpha 1\text{-}3) & \mathsf{Man}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc} \\ (\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}2)\mathsf{Man}(\alpha 1\text{-}3) & \mathsf{Man}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc} \\ (\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}2)\mathsf{Man}(\alpha 1\text{-}3) & \mathsf{Man}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc} \\ (\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}2)\mathsf{Man}(\alpha 1\text{-}3) & \mathsf{Man}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc} \\ (\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}2)\mathsf{Man}(\alpha 1\text{-}3) & \mathsf{Man}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc} \\ (\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}2)\mathsf{Man}(\alpha 1\text{-}3) & \mathsf{Man}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc} \\ (\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta$$

## 模式図:



オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 250 オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 500 オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 1000 オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 2000 オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 3000

第1部:申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社

1.10 毒薬・	劇薬等の指定審査資料のまとめ
オルプロリ	クス <sup>®</sup> 静注用

· ~
- 11
·//

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査に係る資料について、本申請に係る内容を次ページより示す。

化学名·別名	エフトレ	エフトレノナコグ アルファ (遺伝子組換え)							
構造式	別添資料	別添資料							
効能・効果	血液凝固	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	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、数分かけて緩徐に静脈内に注射する。 通常、1回体重 1kg 当たり 50 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適 宜増減する。 定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 50 国際単位を週 1 回投与、又 は 100 国際単位を 10 日に 1 回投与から開始する。以降の投与量及び投与間隔 は患者の状態に応じて適宜調節するが、1 回の投与量は体重 1kg 当たり 100 国 際単位を超えないこと。								
劇薬等の指定									
市販名及び有効成分・分量	原体:エフトレノナコグ アルファ (遺伝子組換え) 製剤: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								
	反復投与		ı				T	T 1	
	動物種	投与期間				(mg/kg)	無毒性量	主な所見	
毒性	ラット	4週間	静脈内に1回	F (4目ごと ])	0, 50, 200, 1000 1000 IU/kg			なし	
	サル	5週間	静脈片	可 (週1回)	1 0 50 200 1000 1		1000 IU/kg	なし	
	サル	27 週間	静脈内	可(週1回)	0, 50, 2	00, 1000	1000 IU/kg	なし	
	副作用発現率(臨床検査値異常変動を含む) 10/119 例=8.4% [国際共同第 3 相試験(998HB102 試験)]								
	副作		RA ver.	15.0) 発現例		発現例数	数 (%)		
	器官別大分類			基本語		(評価対象例数:119例 <sup>1</sup> )		例 <sup>1</sup> )	
	神経系障害		頭痛		2 (1.7)				
				浮動性めまい		1 (0.8)			
   副作用				味覚異常		1 (0.8)			
	胃腸	胃腸障害			口の錯感覚		2 (1.7)		
	一般・全身障害およ			呼気臭		1 (0.8)			
				疲労		1 (0.8)			
	び投与部位の状態		注入部位疼痛		1 (0.8)				
	心臓障害			動悸 1 (0.8)					
	腎および尿路障害		閉塞性尿路疾患 1(0.8)						
	血管障害   低血圧   1 (0.8)   1第3相試験で定期補充療法又は急性出血の補充療法を受けた被験者数 11					大米 110 E			
会社	第3件試験で定期補光療伝文は志性山血の補光療伝を支げた被験有数 119 例 バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社 製剤:輸入								
五江	11111	エン・ノイ	ノック	- 7 - 7 / 1 / 1	ハムス	上 衣用・料	カノト		

# 別添資料 : エフトレノナコグ アルファ (遺伝子組換え) の構造式 A 鎖 (FIXFc 一本鎖) 及び B 鎖 (Fc 一本鎖) のアミノ酸配列及び糖鎖構造

Α鎖

YNSGKLEEFV QGNLERECME EKCSFEEARE VFENTERTTE FWKQYVDGDQ
CESNPCLNGG SCKDDINSYE CWCPFGFEGK NCELDVTCNI KNGRCEQFCK
NSADNKVVCS CTEGYRLAEN QKSCEPAVPF PCGRVSVSQT SKLTRAETVF
PDVDYVNSTE AETILDNITQ STQSFNDFTR VVGGEDAKPG QFPWQVVLNG
KVDAFCGGSI VNEKWIVTAA HCVETGVKIT VVAGEHNIEE TEHTEQKRNV
IRIIPHHNYN AAINKYNHDI ALLELDEPLV LNSYVTPICI ADKEYTNIFL
KFGSGYVSGW GRVFHKGRSA LVLQYLRVPL VDRATCLRST KFTIYNNMFC
AGFHEGGRDS CQGDSGGPHV TEVEGTSFLT GIISWGEECA MKGKYGIYTK
VSRYVNWIKE KTKLTDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR
TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV
LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR
DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK

B鎖

DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED

PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK

CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK

GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG

NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK

## A 鎖

E7, E8, E15, E17, E20, E21, E26, E27, E30, E33, E36, E40: 部分的γ-カルボキシ化; D64: 部分的β-ヒドロキシ化; Y155: 部分的硫酸化; S158: 部分的リン酸化; S53, S61, N157, N167, N492: 糖鎖結合; T159, T169: 部分的糖鎖結合; K642: 部分的プロセシング

## B鎖

N77: 糖鎖結合; K227: 部分的プロセシング

A 鎖 C421-B 鎖 C6, A 鎖 C424-B 鎖 C9: ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造:

A鎖 S53

Xyl-Xyl-Glc

A鎖 S61

(NeuAc-Gal-GlcNAc)<sub>0,1</sub>-Fuc

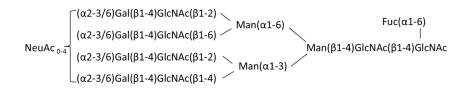
A鎖 T159

 $(HexNAcHex)_{(1,2)}NeuAc_{(1,2)}SO_{3(0,1)}$ 

A鎖 T169

 $(HexNAcHex)_{(1,2)}NeuAc_{(1,2)}SO_{3(0,1)}\\$ 

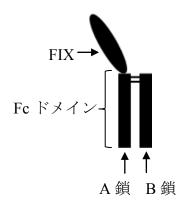
## A鎖 N157, N167



## A鎖 N492, B鎖 N77

$$\mathsf{Gal}_{0-2} \underbrace{ \begin{array}{c} \mathsf{Fuc}(\alpha 1\text{-}6) \\ (\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}2)\mathsf{Man}(\alpha 1\text{-}6) \\ (\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}2)\mathsf{Man}(\alpha 1\text{-}3) \end{array}}_{\mathsf{Fuc}(\alpha 1\text{-}6)} \underbrace{ \begin{array}{c} \mathsf{Fuc}(\alpha 1\text{-}6) \\ (\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}2)\mathsf{Man}(\alpha 1\text{-}6) \\ (\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}2)\mathsf{Man}(\alpha 1\text{-}3) \end{array}}_{\mathsf{Fuc}(\alpha 1\text{-}6)} \underbrace{ \begin{array}{c} \mathsf{Fuc}(\alpha 1\text{-}6) \\ (\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}2)\mathsf{Man}(\alpha 1\text{-}6) \\ (\beta 1\text{-}4)\mathsf{GlcNAc}(\beta 1\text{-}2) \\ (\beta 1\text{$$

## 模式図:



## 別紙様式1

## 生物由来医薬品又は特定生物由来医薬品の指定資料のまとめ

エカロ不足未出へはりたエカロ不足未出く日と見行くらこく					
一般名:	エフトレノナコグ アルファ (遺伝子組換え)				
	オルプロリクス 静注用 250				
	オルプロリクス 静注用 500				
販売名:	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				
申請者:	バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社				
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				
	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、数分かけて緩徐に静脈内に注射する。				
	通常、1 回体重 1kg 当たり 50 国際単位を投与するが、患者の状				
	態に応じて適宜増減する。				
用法・用量:	定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 50 国際単位を週				
	1 回投与、又は 100 国際単位を 10 日に 1 回投与から開始する。				
	以降の投与量及び投与間隔は患者の状態に応じて適宜調節する				
	が、1回の投与量は体重 1kg 当たり 100 国際単位を超えないこ				
	٤.				
<b>生物中本医社》のは日の大</b> 無	■使用→ 使用している場合は以下の欄を記入				
生物由来原材料の使用の有無	□不使用				
	□人由来細胞・組織、■人由来成分(血液、尿、その他)、□				
使用した生物由来原材料	動物由来細胞・組織、□動物由来成分(血液、その他)				
	原材料名;ヒト胎児由来腎臓細(HEK293H)				
生物由来原料の使用目的	■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原材料、				
工物出水冰村。次川口口	□製剤添加物、□その他( )				
原材料の由来となる人・動物の	ICH ガイドライン Q5A に従って安全性試験を行い、MCB、				
スクリーニング・管理の内容:	WCB 及び EEPCB に外来性感染性物質が存在しないことを確認				
	した (別紙 1) 。				
当該生物由来原材料不活化処理 等の内容:	物理的除去(クロマトグラフィー及びウイルス除去ろ過)				
, , , , , ,					
製造工程の概要(フローチャート):					
^):   (不活化処理には下線を付し、	別紙 2				
(小活化処理には下線を行し、   処理条件を具体的に記載)					
次年末件を共体的に記載/	ICH ガイドライン Q5A 及び FDA 留意事項に従って、製造工程				
ウイルスクリアランス試験結果	ICH カイトノイン Q5A 及び FDA 留息事項に促つて、製垣工住     のウイルスクリアランス・バリデーションを実施した(別紙				
の概要:	3)				
	<i>3)</i>				

## 別紙様式2

使用した生物由来原料又は材料の 名称 <sup>注1),注2)</sup>	ヒト胎児由来腎臓細(HEK293H)
使用した生物由来原料又は材料の分類	□人血液由来成分、□人細胞組織、□人尿由来成分、■人由来成分(血液、細胞組織又は尿を除くもの)、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、□動物由来成分、□その他( )
生物由来原料又は材料の使用目的	□製剤有効成分、■宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料又は材料 ( )、□製剤添加物、 □その他 ( )
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容 <sup>注3)</sup>	ICH ガイドライン Q5A に従って安全性試験を行い、MCB、WCB 及び EEPCB に外来性感染性物質が存在しないことを確認した(別紙1)。
生物由来原料又は材料のウイルス 等の不活化及び除去処理等の内容 注4)	物理的除去 (クロマトグラフィー及びウイルス除去ろ過)
製造工程の概要(フローチャート) <sup>注5)注6)</sup> (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別紙 2
ウイルスクリアランス試験結果の 概要 <sup>注7)</sup>	ICH ガイドライン Q5A 及び FDA 留意事項に従って、製造工程のウイルスクリアランス・バリデーションを実施した(別紙3)

- 注1) 複数の生物由来原料又は材料を使用している場合、別紙様式2は当該原料又は材料毎に作成する。
- 注2) 動物種、使用部位も記載する。
- 注3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。
- 注4) 生物由来原料又は材料の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。
- 注5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料又は材料を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○(共通となる原料又は材料名)と同じ」と記載してもよい。
- 注6) 生物由来原料又は材料の製造工程については、記載する必要はない。
- 注7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料又は材料の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

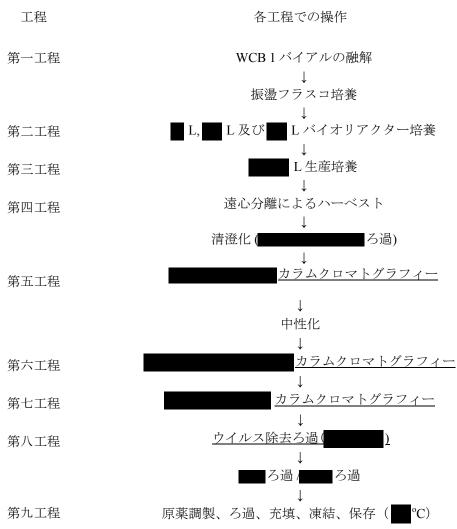
## 別紙1 MCB、WCB及びEEPCBに対する各種試験結果一覧

試験項目	許容基準	マスター・セル・バンク (MCB) , HEK293	ワーキング・セル・バンク (WCB) HEK293	細胞齢上限セル・バンク(EEPCB)
アイソザイム/種の同定(RAPD)	ヒトのパターン と一致する	ヒトのパターンと一致し た(RAPD)	ヒトのパターンと一致した (RAPD)	ヒトのパターンと一致した(アイ ソザイム)
間接的及び直接的な試験法によるマ イコプラズマの検出	陰性	陰性	陰性	陰性
無菌	陰性	陰性	陰性	陰性
In vitro 外来性感染性ウイルス	検出せず	検出せず	検出せず	検出せず
In vivo 外来性感染性ウイルス(ふ化 鶏卵、成体マウス及び乳飲みマウ ス)	検出せず	検出せず	実施せず	検出せず* *モルモットを用いた試験におい ても検出せず。
ウシ外来性感染性ウイルス	検出せず	検出せず	実施せず	検出せず
ブタ外来性感染性ウイルス	検出せず	検出せず	実施せず	検出せず
導入遺伝子の mRNA 配列 (RT-PCR)	結果報告	標準物質の配列と同一で あった	実施せず	標準物質の配列と同一であった
ヒューマン・パネル(Human Panel) (PCR より検出: HAV, HIV-I/II, HTLV- I/II, CMV, EBV, HHV-6, HHV-7, HHV- 8, HBV, HPV, B-19, HCV)	検出せず	検出せず	実施せず	検出せず
HHV-6(PCR より検出)	検出せず	検出せず	実施せず	検出せず
AAV-2 配列(PCR/Q-PCR より検出)	陰性	陰性	陰性	陰性
高感度逆転写酵素活性 (PERT)	検出せず	検出せず	実施せず	検出せず

# 別紙1 MCB、WCB及びEEPCBに対する各種試験結果一覧(続き)

試験項目	許容基準	マスター・セル・バンク (MCB) HEK293	ワーキング・セル・バンク (WCB) HEK293	継続培養された細胞齢上限セ ル・バンク (EEPCB)
SV40 (PCRより検出)	検出せず	検出せず	実施せず	検出せず
BPyV(PCR より検出)	検出せず	検出せず	実施せず	検出せず
透過型電子顕微鏡(TEM)	結果報告	300 細胞においてウイルス 又はウイルス様微粒子を認 めなかった。マイコプラズ マ、菌類、酵母又はバクテ リアを認めなかった。	実施せず	100 細胞においてウイルス又はウイルス様微粒子を認めなかった。マイコプラズマ、菌類、酵母又はバクテリアを認めなかった。

## 別紙2 製造工程の概要(フローチャート)



不活化及び除去処理工程を下線で示す。

別紙3 精製工程の総ウイルスクリアランス値

工程	X-MLV	SuHV-1	MRV-3	MMV	AAV-2
によるろ過	> c	> c	> c		> c
総ウイルス価減少係数 <sup>a,b</sup>	>13.8	>14.1	>16.0	10.7	>7.8

- a) 全減少係数 (log10) は、各工程において二回測定したときの、最小減少係数の合計値である。クロマトグラフィー工程では、新規樹脂及びサイクル使用樹脂を用いたウイルスクリアランス試験から得られた最小のクリアランス値を示している。
- b) 減少係数は、log10 (ウイルス負荷量/ウイルス検出量)
- c) ">"とは、ウイルスレベルが各ステップの定量限界以下であることを示す。

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	<b>試験</b> 実施 場所	国内/海外	掲載誌/	評価/ 参考 の別
3.2.8 原薬(エ	フトレノナコグ アルファ(遺伝子組換え)、	Biogen Ide	c, Inc.)				
3.2.S.1 一般情幸	根(エフトレノナコグ アルファ(遺伝子組換	え)、Biog	en Idec, Inc.)	)			
3.2.S.1.1	Nomenclature [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2	Structure [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3	General properties [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.2 製造(ニ	エフトレノナコグ アルファ(遺伝子組換え)	、Biogen Id	lec, Inc.)				
3.2.S.2.1	Manufacturer(s) [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2 3.2.S.2.2.1	Description of manufacturing process and process controls [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	評価
	Introduction				>는 AI	41 → 2/22 \n/\	÷π /π*
3.2.S.2.2.2	Cell culture	_			海外	社内資料	
3.2.S.2.2.3	Harvest	_			海外	社内資料	
3.2.S.2.2.4	Purification				海外	社内資料	
3.2.S.2.2.5 3.2.S.2.2.6	Filtration, dispensing, and storage Solutions and media				海外	社内資料 社内資料	
3.2.S.2.3 3.2.S.2.3.1	Control of materials [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]			_	海外海外	社内資料	
3.2.S.2.3.1 3.2.S.2.3.2	Raw materials Source history and generation of the cell	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3.3	substrate Preparation and testing of the cell banks [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4 3.2.S.2.4.1	Controls of critical steps and intermediates [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP] Introduction	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4.2	Cell culture	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4.3	Harvest	_	_	_	海外	社内資料	
3.2.S.2.4.4	Purification	_	_	_	海外	社内資料	
3.2.S.2.4.5	Filtration, dispensing and storage	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4.6	Stability of process intermediates	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5 3.2.S.2.5.1	Process validation and/or evaluation [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP] Introduction	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5.2	Impurity clearance validation	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5.3 3.2.S.2.5.3.1	Process consistency validation [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP] -introduction	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5.3.2	-cell culture	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5.3.3	-harvest	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5.3.4	-purification	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5.3.5	-viral filtration, ultrafiltration, and dispensing	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5.4	Chromatography and filter lifetime studies - continuous validation [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5.5	Process intermediate stability [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6 3.2.S.2.6.1	Manufacturing process development [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP] Introduction	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6.2	Cell culture	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6.3	Harvest				海外	社内資料	
3.2.S.2.6.4	Purification	_	_	_	海外	社内資料	
3.2.S.2.6.5	Filtration, dispensing, and storage	_	_	_	海外	社内資料	
3.2.S.2.6.6	Comparability	_	_	_	海外	社内資料	

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌/	評価/ 参考 の別
3.2.S.3 特性(	エフトレノナコグ アルファ(遺伝子組換え)	, Biogen Id	ec, Inc.)	•			
3.2.S.3.1	Elucidation of structure and other characteristics [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_		_	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2	Impurities [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の	・ 管理(エフトレノナコグ アルファ(遺伝子組:	換え)、Bi	ogen Idec, In	c.)		•	
3.2.S.4.1	Specification [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	Analytical procedures [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.1	Appearance [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.2	PH determination [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.8.4.2.3	Polysorbate 20 [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.4	Coagulation assay [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.5	Identity, purity and impurities using SDS-PAGE (reducing) [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.6	SDS-PAGE (non-reducing) [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.7	FcRn binding [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.8	Size exclusion chromatography [eftrenonacog alfa, Biogen Idec RTP]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.9	[eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.10	Protein concentration [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2.11	[eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	
3.2.S.4.2.12	Endotoxin [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	
3.2.S.4.2.13	Bioburden [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_		海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3	Validation of analytical procedures [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	
3.2.S.4.3.1	Appearance [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	
3.2.S.4.3.2 3.2.S.4.3.3	PH [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP] Polysorbate 20 [eftrenonacog alfa, Biogen Idec,	_		_	海外	社内資料 社内資料	
3.2.S.4.3.4	RTP] Coagulation assay (aPTT) [eftrenonacog alfa,	_	_	_	海外	社内資料	
3.2.S.4.3.5	Biogen Idec, RTP]  SDS-PAGE (reducing) [eftrenonacog alfa, Biogen	_	_	_	海外	社内資料	
3.2.S.4.3.6	Idec, RTP] SDS-PAGE non-reducing [eftrenonacog alfa,	_	_	_	海外	社内資料	
3.2.S.4.3.7	Biogen Idec, RTP] FcRn binding [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	
3.2.S.4.3.8	Size exclusion chromatography [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.9	Purity and impurities:  [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	
3.2.S.4.3.10	Protein concentration [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.11	[eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.12	Endotoxin [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.13	Bioburden [eftrenonacog alfa, Biogen Idec RTP]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.14	[1]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.15	[2]	_	_	_	海外	社内資料	

第3部(モジュール3)添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	<b>試験実施</b> 場所	国内/海外	掲載誌/	評価/ 参考 の別
3.2.S.4.3.16	[3]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.17	[4]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.18	[5]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.19	[6]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3.20	[7]	_	_	_	海外	社内資料	
3.2.S.4.3.21	[8]	_	_	_	海外	社内資料	
	[9]	_	_	_	海外	社内資料	
3.2.S.4.3.23	[10]		_	_	海外	社内資料	
3.2.S.4.4	Batch analyses [eftrenonacog alfa, Biogen Idec,	_		_	海外	社内資料	
3.2.S.4.5	RTP] Justification of specification [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	
3.2.S.5 標準品又	【は標準物質(エフトレノナコグ アルファ(i	遺伝子組換	え)、Bioge	n Idec, Inc.)			
3.2.S.5	Reference standards or materials [eftrenonacog alfa,				海外	社内資料	評価
	Biogen Idec, RTP]	- vn +v - /	D. 71		14/1	正门 莫尔	нішц
3.2.S.6 谷器及U	『施栓系(エフトレノナコグ アルファ(遺伝・ Container closure system [eftrenonacog alfa,	ナ組換ス)、 ┃	, Biogen Ide	c, Inc.)	I		
3.2.S.6	Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.7 安定性	(エフトレノナコグ アルファ (遺伝子組換え)	, Biogen	Idec, Inc.)				
3.2.S.7.1	Stability summary and conclusions	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2	Post approval stability protocol and stability commitment [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3	Stability data [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P 製剤(オ/	レプロリクス®静注用250, 500, 1000, 2000, 3000、	注射剤)					
3.2.P.1 製剤及び	「処方(オルプロリクス®静注用250, 500, 1000,	2000, 3000 、	注射剤)				
3.2.P.1	Description and composition of the drug product [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発	6の経緯(オルプロリクス®静注用250, 500, 100	0, 2000, 3000	)、注射剤)		<u> </u>		
3.2.P.2.1	Components of the drug product [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2	Drug product [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3	Manufacturing process development [eftrenonacog	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4	alfa, powder for injection] Container closure system [eftrenonacog alfa,	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5	powder for injection] Microbiological attributes [eftrenonacog alfa,			_	海外	社内資料	評価
	powder for injection] Compatibility [eftrenonacog alfa, powder for						
3.2.P.2.6	injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.3 製造(オ	トルプロリクス®静注用250, 500, 1000, 2000, 3000	)、注射剤)					
3.2.P.3.1	Manufacturers [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2	Batch formula [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3	Description of manufacturing process and process						
3.2.P.3.3 3.2.P.3.3.1	controls [eftrenonacog alfa, powder for injection] Manufacturing process description	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3.2	Packaging information for finished product; information on supply chain	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3.3	Shipping information for drug substance and drug product	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4	Controls of critical steps and intermediates	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5	[eftrenonacog alfa, powder for injection] Process validation and/or evaluation [eftrenonacog	_	_	_	海外	社内資料	
	alfa, powder for injection]	2000 2000	34- 81-641\		1177/1	上口具们	ніш
3.2.P.4 添加剤の	)管理(オルプロリクス®静注用250, 500, 1000, 2	2000, 3000 、	汪射剤)				

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	国内/海外	掲載誌/	評価/ 参考 の別
3.2.P.4.1	Specifications [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_		_	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2	Analytical procedures [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3	Validation of analytical procedures [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4	Justification of specifications [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5	Excipients of human or animal origin [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6	Novel excipients [eftrenonacog alfa, powder for injection]		_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の	管理(オルプロリクス®静注用250, 500, 1000, 20	00, 3000	注射剤)			I.	
3.2.P.5.1	Specifications [eftrenonacog alfa, powder for	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	injection] Analytical procedures [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1	General: appearance [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.2	Residual moisture [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.3	General: appearance of solution after reconstitution [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.4	General: reconstitution time [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.5	Safety: particulates [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.6	General: pH of reconstituted product [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.7	General: osmolality [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.8	Identity and biological activity: coagulation assay (aPTT) [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.9	Identity: purity and impurities: SDS-PAGE non-reducing [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_		_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.10	Identity: purity and impurities: SDS-PAGE reducing [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.11	Purity and impurities: size exclusion chromatography [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.12	Purity and impurities:  [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.13	Quantity: protein concentration by A <sub>280</sub> [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.14	FcRn binding [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.15	Safety: endotoxin [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.16	Safety: sterility	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.17	Safety: container closure integrity [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	
3.2.P.5.3	Validation of analytical procedures [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1	General: appearance [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	<u> </u>	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.2	General: residual moisture [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	<b>試験</b> 実施 場所	国内/海外	掲載誌/	評価/ 参考 の別
3.2.P.5.3.3	General: appearance of solution after reconstitution [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.4	General: reconstitution time [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.5	Safety: particulates [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.6	General: pH of reconstituted product [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.7	General: osmolality [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.8	Identity and biological activity: coagulation assay (aPTT) [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.9	Identity and purity and impurities: SDS-PAGE non-reducing [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.10	Identity and purity and impurities: SDS-PAGE reducing [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.11	Purity and impurities: size exclusion chromatography [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.12	Purity and impurities:  [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.13	Quantity: protein concentration by A <sub>280</sub> [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.14	FcRn binding [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.15	Safety: endotoxin [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.16	Safety: sterility [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.17	Safety: container closure integrity [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4	Batch analyses [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	Characterization of impurities [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6	Justification of specifications [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品		, 1000, 2000	,3000、注射	· 付剤)			
3.2.P.6	Reference standards or materials [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及7	び施栓系(オルプロリクス®静注用250, 500, 100	0, 2000, 300	0 、注射剤)			•	
3.2.P.7	Container closure system [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性	(オルプロリクス®静注用250, 500, 1000, 2000, 30	000、注射剤	刊)		•	•	
3.2.P.8.1	Stability summary and conclusion [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2	Post-approval stability protocol and stability commitment [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	Stability data [eftrenonacog alfa, powder for injection]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P 製剤 (希	ī釈液)(オルプロリクス®静注用250, 500, 1000						
3.2.P.1 製剤及7	び処方(希釈液)(オルプロリクス®静注用250	, 500, 1000,	2000, 3000	注射剤)			
3.2.P.1	Description and composition of the drug product [eftrenonacog alfa, diluent]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開	発の経緯(希釈液)(オルプロリクス®静注用2	50, 500, 100	0, 2000, 3000	、注射剤)			

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	国内/海外	掲載誌/	評価/ 参考 の別
3.2.P.2.1	Components of the drug product [eftrenonacog alfa, diluent]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2	Drug product [eftrenonacog alfa, diluent]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3	Diluent manufacturing process development [eftrenonacog alfa, diluent]	_	_	_	海外	社内資料	
3.2.P.2.4	Container closure system [eftrenonacog alfa, diluent]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5	Microbiological attributes [eftrenonacog alfa,	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.6	diluent]  Compatibility [eftrenonacog alfa, diluent]				海外	社内資料	
	Companionity [entenonacog ana, undent] 希釈液)(オルプロリクス®静注用250, 500, 100		0 沙钟和)	<u> </u>	借グト	紅門頂科	計៕
		0, 2000, 300 I	し、任利剤)		〉는 AI	41 H 2/20101	÷π' /π'
3.2.P.3.1	Manufacturers [eftrenonacog alfa, diluent]			_	海外	社内資料	
3.2.P.3.2	Batch formula [eftrenonacog alfa, diluent]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3	Description of manufacturing process and process controls [eftrenonacog alfa, diluent]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4	Controls of critical steps and intermediates [eftrenonacog alfa, diluent]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5	Process validation and/or evaluation [eftrenonacog alfa, diluent]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤(	の管理(希釈液)(オルプロリクス®静注用250	, 500, 1000,	2000, 3000 、	注射剤)			
3.2.P.4.1	Specifications [eftrenonacog alfa, diluent]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2	Analytical procedures [eftrenonacog alfa, diluent]	_		_	海外	社内資料	_
3.2.P.4.3	Validation of analytical procedures [eftrenonacog alfa, diluent]	_	_	_	海外	社内資料	
3.2.P.4.4	Justification of specifications [eftrenonacog alfa, diluent]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5	Excipients of human or animal origin [eftrenonacog alfa, diluent]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6	Novel excipients [eftrenonacog alfa, diluent]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の <sup>4</sup>	・ 管理(希釈液)(オルプロリクス®静注用250, 5	00, 1000, 20	00,3000、	射剤)		•	
3.2.P.5.1	Specifications [eftrenonacog alfa, diluent]			<b>I</b> _	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	Analytical procedures [eftrenonacog alfa, diluent]	_	_	_		社内資料	
3.2.P.5.2.1	General: appearance [eftrenonacog alfa, diluent]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.2	General: extractable volume in container [eftrenonacog alfa, diluent]	_	_	_	海外	社内資料	
3.2.P.5.2.3	General: osmolality [eftrenonacog alfa, diluent]	_		_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2.4	Identity: sodium [eftrenonacog alfa, diluent]	_		_	海外	社内資料	_
3.2.P.5.2.5	Identity: chloride [eftrenonacog alfa, diluent]				海外	社内資料	
3.2.P.5.2.6	Safety: particulates [eftrenonacog alfa, diluent]				海外	社内資料	
3.2.P.5.2.7	Safety: endotoxin [eftrenonacog alfa, diluent]	_			海外	社内資料	_
3.2.P.5.2.8	Safety: final container sterility [eftrenonacog alfa,	_	_	_	海外	社内資料	
3.2.P.5.3	diluent]  Validation of analytical procedures [eftrenonacog	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1	alfa, diluent]  General: appearance [eftrenonacog alfa, diluent]	_	_	_	海外	社内資料	
3.2.P.5.3.2	General: extractable volume in container	_	_	_	海外	社内資料	
	[eftrenonacog alfa, diluent] General: osmolality [eftrenonacog alfa, diluent]	_	_	_	海外	社内資料	
3.2.P.5.3.3	J [						
3.2.P.5.3.3 3.2.P.5.3.4	Identity: sodium [eftrenonacog alfa, diluent]	_	—	—	海外	社内資料	6十7回
	Identity: sodium [eftrenonacog alfa, diluent]  Identity: chloride [eftrenonacog alfa, diluent]	_	<u> </u>	_	海外	社内資料 社内資料	1
3.2.P.5.3.4	Identity: chloride [eftrenonacog alfa, diluent]	_ _ _	_	_ _ _	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3.4 3.2.P.5.3.5				_ _ _ _			評価評価

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌/	評価/ 参考 の別
3.2.P.5.4	Batch analyses [eftrenonacog alfa, diluent]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	Characterization of impurities [eftrenonacog alfa, diluent]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6	Justification of specifications [eftrenonacog alfa, diluent]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品	又は標準物質(希釈液)(オルプロリクス®静泡	主用250, 500	, 1000, 2000,	3000、注射	剤)		
3.2.P.6	Reference standards or materials [eftrenonacog alfa, diluent]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及	・ び施栓系(希釈液)(オルプロリクス®静注用2	50, 500, 100	0, 2000, 300	0 、注射剤)	•	•	•
3.2.P.7	Container closure system [eftrenonacog alfa,diluent]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性	(希釈液) (オルプロリクス®静注用250,500,1	000, 2000, 3	000 、注射剤	j)			
3.2.P.8.1	Stability summary and conclusion [eftrenonacog alfa, diluent]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2	Post-approval stability protocol and stability commitment [eftrenonacog alfa, diluent]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	Stability data [eftrenonacog alfa, diluent]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.A その他							
	設及び設備 クス®静注用250, 500, 1000, 2000, 3000、Biogen Id Facilities drawings Biogen Idec RTP, drug	dec, Inc.,			I .	)	I .
3.2.A.1.1	substance facility	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.A.1.1.1	Facilities and equipment [eftrenonacog alfa, Biogen Idec, RTP]	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.A.1.2	Facilities drawings, drug product facility	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.A.1.2.1	Facilities and equipment (eftrenonacog alfa,	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.A.1.3	Facilities drawings , diluent drug product facility	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.A.1.3.1	Facilities and equipment (eftrenonacog alfa ,	_	_	_	海外	社内資料	
3.2.A.2 外来性	感染性物質の安全性評価(オルプロリクス®静?	主用250,500	, 1000, 2000,	3000、注射	剤、B	iogen Idec,	Inc.)
3.2.A.2.1	Adventitious agents safety evaluation [eftrenonacog alfa, Biogen Idec]	_	_	_	海外	社内資料	
3.2.A.2.2-1		_		_	海外	社内資料	
3.2.A.2.2-2		_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.A.2.2-3				_	_	社内資料	
3.2.A.2.2-4		_		_	海外	社内資料	
3.2.A.2.2-5		_		_	海外	社内資料	
3.2.A.2.2-6		-	-	_	海外	社内資料	評価
3.2.A.3 添加剤		Ť				Ť	
3.2.A.3	Nobel excipients	_	_	_	海外	社内資料	評価
3.2.R. 各極の要	長求資料						
該当なし							
3.3 参考文献							
該当なし							

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
4.2 試験報							ı	
4.2.1 薬理	試験 ∫を裏付ける	試験						
4.2.1.1.1	R-FIX-024	Biochemical <i>In Vitro</i> assays for the characterization of FIXFc enzymatic activity		年月		海外	社内資料	評価
4.2.1.1.2	R-FIX-042	SPR analysis of the affinity of rFIXFc for human, monkey and rat FcRn		年	Biogen Idec Hemophilia	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.3	R-FIX-017	Efficacy of FIXFc monomer and BeneFIX in FIX-deficient mice	,	年	-	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.4	R-FIX-031- R1	Acute efficacy of rFIXFc in the tail clip bleeding model of hemophilia B mice	,	年	Biogen Idec Hemophilia	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.5	R-FIX-032- Rl	Recombinant FIX Fc fusion protein prophylactic efficacy in hemophilia B mouse tail vein transection model	, 	年月	Biogen Idec Hemophilia	海外	社内資料	評価
4.2.1.1.6	N-FIX-010- R1	Efficacy comparison of rFIXFc L lyophilized drug product and L lyophilized drug product by whole blood rotational thromboelastometry in FIX-deficient mice		年月		海外	社内資料	評価
	欠的薬理試験						<u>I</u>	
該当資料な								
該当資料な 4.2.1.4 薬力 該当資料な	丁学的薬物相 よし	互作用試験						
4.2.2 薬物		デーション報告書						
4.2.2.1.1	D-FIX-002	Development of an ELISA to detect FIXFc protein in non-human primate and rat plasma		年月		海外	社内資料	評価
4.2.2.1.2	169663	Quantitative ELISA method validation for the determination of FIX:Fc in rat plasma	,	年 月 ~ 年 月		海外	社内資料	評価
4.2.2.1.3	169665	Quantitative ELISA method validation for the determination of FIX:Fc in monkey plasma	,	年 <b>月</b> ~ 年 月		海外	社内資料	評価

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
4.2.2.1.4	R-FIX-003- R1	Automated aPTT coagulation assay for factor IX activity		年	4	海外	社内資料	評価
4.2.2.1.5	D-FIX-003	Development of an ELISA to detect anti-FIXFc antibodies in rat plasma		年月		海外	社内資料	評価
4.2.2.1.6	169883	ELISA method validation for the determination of anti- FIX:Fc antibodies in rat plasma	,	年 月~年月		海外	社内資料	評価
4.2.2.1.7	169374	ELISA method validation for the determination of anti- FIX:Fc antibodies in monkey plasma	,	年 月 ~ 年 月		海外	社内資料	評価
4.2.2.2 吸収	ζ							
4.2.2.2.1	R-FIX-015	Pharmacokinetics of factor IX-Fc monomer and BeneFIX in normal and factor IX-deficient rodents	,	年	4	海外	社内資料	評価
4.2.2.2.2	R-FIX-023	Pharmacokinetics of FIXFc (13.1 c40 & 6B6 c28) in rodents		年月		海外	社内資料	評価
4.2.2.2.3	N-FIX-011	Pharmacokinetic analysis of rFIXFc lyophilized drug product and BeneFIX® after a single intravenous dose of 200 IU/kg in HemB mice	,	年	Biogen Idec Hemophilia	海外	社内資料	評価
4.2.2.2.4	R-FIX-025	Pharmacokinetics of FIXFc and BeneFIX in human FcRn transgenic and FcRn knockout mice		年月	4	海外	社内資料	評価
4.2.2.2.5	R-FIX-014	Characterization of FIXFc for a hemophilic dog study, and the pharmacodynamics and pharmacokinetics of FIXFc in hemophilic dogs		年月		海外	社内資料	評価
4.2.2.3 分布								
該当資料な4.2.2.4 代護								
該当資料な	にし							
4.2.2.5 排泄								
該当資料な	こ 動態学的薬	物相互作用(非臨床)						
該当資料な	こし							
4.2.2.7 その	)他の薬物動		-				-	
4.2.2.7.1	R-FIX-027	Comparability of pharmacokinetics and pharmacodynamics of FIXF c phase 1 DP and phase 3DP after a single IV dose in FIX- deficient mice	,	年月	-	海外	社内資料	評価

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
4.2.2.7.2	N-FIX-006	Pharmacokinetic analysis of single intravenous dose FIXFc phase 1 DP and FIXFc phase 3 DP in cynomolgus monkeys (Syntonix study N-FIX-006/ study N110483)		年 月~ 年 月		海外	社内資料	評価
4.2.2.7.3	N-FIX-009- Rl	Pharmaookinetic analysis of rFIXFc L lyophilized drug product and rFIXFc L lyophilized drug product administered as a single intravenous dose in FIX-deficient mice (Syntonix experiment# 908)	, ,	年月	Biogen Idec Hemophilia	海外	社内資料	評価
4.2.2.7.4	N-FIX-008- R2	Pharmacokinetic analysis of rFIXFc L lyophilized drug product and rFIXFc L lyophilized drug product administered as a single intravenous dose in cynomolgus monkeys  Study N110490)		年 年 月		海外	社内資料	評価
4.2.3 毒性語		T/\						
4.2.3.1 単四 該当資料で	団投与毒性試! ὰし	<b></b>						
4.2.3.2 反復	夏投与毒性試	験		1				
4.2.3.2.1	N-FIX-003	Pilot repeat dose study of FIXFc in rats and immunization with FIXFc for control antibodies		年月		海外	社内資料	参考
4.2.3.2.2	N-FIX-002A	Pilot repeat dose study of FIXFc in cynomolgus monkeys	,	年月	,	海外	社内資料	参考
4.2.3.2.3	N102010	Four-week intravenous dose toxicity and pharmacokinetic study of FIXFc in rats followed by a four-week recovery period		年 月~ 年 月		海外	社内資料	評価
4.2.3.2.4	N102011	Five-week intravenous dose toxicity and pharmacokinetic study of FIXFc in cynomolgus monkeys followed by a four-week recovery period		年 月 年 月		海外	社内資料	評価
4.2.3.2.5	R-FIX-026	Comparison of the effect of high concentration FIXFc to BeneFIX in the automated PT coagulation assay		年月		海外	社内資料	参考

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
4.2.3.2.6	N102015	27-week intravenous dose toxicity and pharmacokinetic stydy of FIXFc in cynomolgus monkeys followed by a four-week recovery period	,	年 月~ 年 月		海外	社内資料	評価
4.2.3.3 遺伝								
4.2.3.3.1 In	Vitro試験	<u> </u>		T		1	1	1
4.2.3.3.1.1	P9273-95-04	Evaluation of BG9273 in the Salmonella typhimurium/Escherichia coli plate incorporation mutation assay in the presence and absence of aroclor-induced rat liver S-9		年 月~年 月		海外	社内資料	参考
4.2.3.3.1.2	P9273-95-06	Test for BG9273 induction of chromosome aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes with and without metabolic activation		年 月~ 年 月月		海外	社内資料	参考
4.2.3.3.2 In	Vivo試験						l	
該当資料な								
4.2.3.4 がん								
該当資料な		EV.						
4.2.3.5 生外 該当資料な	直発生毒性試!	<b></b>						
	行刺激性試験							
4.2.3.6.1	ASL00018	A Single dose intravenous and paravenous local tolerance study of rFIXFc when administered to New Zealand white rabbits	,	年月~年月		海外	社内資料	評価
4.2.3.7 その	    他の毒性試	<u> </u> 験						
4.2.3.7.1 抗	原性試験							
該当資料な		<u> </u>						
	疫毒性試験							
該当資料な		字に関する試験						
該当資料な								
4.2.3.7.4 依								
該当資料な	ìL							
	謝物の毒性語	式験						
該当資料な	kし 純物の毒性詞	<b>分</b> 除						
4.2.3.7.6 小 該当資料な		八州大						
	の他の試験							
4.2.3.7.7.1		Evaluation of the thrombogenic potential of FIXFc using the wessler stasis model in New Zealand white rabbits		年 月~ 年 月		海外	社内資料	評価

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
	N102018-B	Evaluation of thrombogenic potential of FIXFc phase 3A DP using the wessler stasis model in New Zealand white rabbits	,	年 年 月		海外	社内資料	評価
4.3 参考文	献	Ι	I	I	<u> </u>			
4.3-1	_	Monomeric Fc fusions impact on pharmacokinetic and biological activity of protein therapeutics.	Dumont JA, Low SC, Peters RT, Bitonti AJ.	_	_	海外	BioDrugs. 2006;20(3):1 51-60.	参考
4.3-2	_	FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age.	Roopenian DC, Akilesh S.	_	_	海外	Nat Rev Immunol. 2007 Sep;7(9):715 -25.	参考
4.3-3	_	Half-life extension by fusion to the Fc region.	Jazayeri JA, Carroll GJ.	_	_	海外	Therapeutic proteins:strat egies to modulate their plasma half-lives.Wiley-Blackwell; 2012 Feb. p.157-188.	参考
4.3-4	_	Enhanced efficacy of recombinant FVIII in noncovalent complex with PEGylated liposome in hemophilia A mice.	Pan J, Liu T, Kim JY, Zhu D, Patel C, Cui ZH, et al.	_	_	海外	Blood. 2009 Sep 24;114(13):2 802-11.	参考
4.3-5	_	Recombinant human factor IX: replacement therapy, prophylaxis, and pharmacokinetics in canine hemophilia B.	Brinkhous KM, Sigman JL, Read MS, Stewart PF, McCarthy KP, Timony GA, et al.	_	_	海外	Blood. 1996 Oct 1;88(7):2603 -10.	参考
4.3-6	_	Pharmacokinetics of recombinant factor IX after intravenous and subcutaneous administration in dogs and cynomolgus monkeys.	McCarthy K, Stewart P, Sigman J, Read M, Keith JC Jr, Brinkhous KM, et al.	_	_	海外	Thromb Haemost. 2002 May;87(5):8 24-30.	参考
4.3-7	_	Comparative aspects of blood coagulation.	Gentry PA.	_	_	海外	Vet J. 2004 Nov;168(3): 238-51.	参考

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
4.3-8	_	Monomeric Fc fusion technology: an approach to create long-lasting clotting factors.	Dumont JA, Jin X, Peters RT, Luk A, Pierce GF, Bitonti AJ.	_	_	海外	Therapeutic proteins:strat egies to modulate their plasma half-lives.Wiley-Blackwell; 2012 Feb.p.189-206.	参考
4.3-9	_	Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies.	Franchini M, Makris M, Santagostino	_	_	海外	Haemophilia . 2012 May;18(3):e 173-87.	参考
4.3-10	_	The need for highly purified products to treat hemophilia B.	Scharrer I.	_	_	海外	Acta Haematol. 1995;94 Suppl 1:2-7.	参考
4.3-11	_	Prolonged activity of factor IX as a monomeric Fc fusion protein.	Peters RT, Low SC, Kamphaus GD, Dumont JA, Amari JV, Lu Q, et al.	_	_	海外	Blood. 2010 Mar 11;115(10):2 057-64.	参考
4.3-12	_	Recombinant factor IX-Fc fusion protein (rFIXFc) demonstrates safety and prolonged activity in a phase 1/2a study in hemophilia B patients.	Shapiro AD, Ragni MV, Valentino LA, Key NS, Josephson NC, Powell JS, et al.	_	_	海外	Blood. 2012 Jan 19;119(3):66 6-72.	参考
4.3-13	_	Interspecies scaling of clearance and volume of distribution data for five therapeutic proteins.	Mordenti J, Chen SA, Moore JA, Ferraiolo BL, Green JD.	_	_	海外	Pharm Res. 1991 Nov;8(11):1 351-9.	参考

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
4.3-14		Interspecies scaling of therapeutic proteins.	Mahmood I.	_		海外	Interspecies Pharmacoki netic Scaling. Pinehouse publishers; 2005.p.244- 258.	参考
4.3-15	_	Genotoxicity testing of biotechnology-derived products. Report of a GUM task force.	Gocke E, Albertini S, Brendler- Schwaab S, Müller L, Suter W, Wü rgler FE.	_	_	海外	Mutat Res. 1999 Mar;436(2): 137-56.	参考
4.3-16	_	Pulmonary delivery of an erythropoietin Fc fusion protein in non-human primates through an immunoglobulin transport pathway.	Bitonti AJ, Dumont JA, Low SC, Peters RT, Kropp KE, Palombella VJ, et al.	_	_	海外	Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Jun 29;101(26):9 763-8.	参考
4.3-17	_	Prolonged activity of a recombinant factor VIII-Fc fusion protein in hemophiliaA mice and dogs.	Dumont JA, Liu T, Low SC, Zhang X, Kamphaus G, Sakorafas P, et al.	_	_	海外	Blood. 2012 Mar 29;119(13):3 024-30.	参考
4.3-18	_	Canine hemophilia B resulting from a point mutation with unusual consequences.	Evans JP, Brinkhous KM, Brayer GD, Reisner HM, High KA.	_	_	海外	Proc Natl Acad Sci U S A. 1989 Dec;86(24): 10095-9.	参考
4.3-19	_	A Coagulation factor IX- deficient mouse model for human hemophilia B.	Lin HF, Maeda N, Smithies O, Straight DL, Stafford DW.	_	_	海外	Blood. 1997 Nov 15;90(10):39 62-6.	参考

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
4.3-20	_	The MHC class I-like IgG receptor controls perinatal IgG transport, IgG homeostasis, and fate of IgG-Fc-coupled drugs.	Roopenian DC, Christianson GJ, Sproule TJ, Brown AC, Akilesh S, Jung N, et al.	I		海外	J Immunol. 2003 Apr 1;170(7):352 8-33.	参考
4.3-21	_	Evaluation of recombinant human factor IX: pharmacokinetic studies in the rat and the dog.	Keith JC Jr, Ferranti TJ, Misra B, Frederick T, Rup B, McCarthy K, et al.	_	_	海外	Thromb Haemost. 1994 Jan;73(1):10 1-5.	参考

添付資料 番号	Study No./ Report No. / Document No.	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌/	評価 参考 の別
5.2 臨床試	験一覧表	Tabular listing of all clinical				I		<u>.</u> L
5.2	_	studies	_		_	海外	社内資料	参考
	験報告書及び 薬剤学試験報							
	イオアベイラ							
該当資料な			n (1. +).					
5.3.1.2 比劇 該当資料な		生物学的同等性(BE)試験幸	被 <u>台</u> 書					
5.3.1.3 In V	itro-In Vivo⊄	関連を検討した試験報告書						
該当資料な		V 学的八坛社						
3.3.1.4 生率	子的及い生	化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4-1	300104-SYN FlXFc	Validation# 300104-SYN FIXFc: FIX one stage clot additional long term stability		年月		海外	社内資料	評価
5.3.1.4-2	300104- SYN-PD FIX LTS	Validation# 300104-SYN Human: FIX one stage clot additional long term stability		年月		海外	社内資料	評価
5.3.1.4-3	300104- SYN- BeneFIX LTS	Validation# 300104-SYN BeneFIX: FIX one stage clot additional long term stability		年月		海外	社内資料	評価
5.3.1.4-4	300104-SYN	Validation protocol: Qualification of the FIX one- stage clot activity assay using FIXFc, BeneFIX® and human FIX		年月		海外	社内資料	評価
5.3.1.4-5	300680+ 300685	Validation protocol: Qualification of the one-stage clot FIX Nijmegen Bethesda assay using FIXFc, BeneFIX® and human FIX		年月		海外	社内資料	評価
5.3.1.4-6	CHI- 201001BI- BAR- 998HB102	Bioanalytical study: Quantitation of FIX-Fc in human plasma imperacer® method in support of Biogen Idec study 998HB102	,	年 月 一年 月		海外	社内資料	評価
5.3.1.4-7	CHI- 201001BI- VR-2	Method validation report: Validation of imperacer® method to measure the concentration of factor IX-Fc in human plasma	,	年月~年月月		海外	社内資料	評価
5.3.1.4-8	DevTM029- 013DR	Correlation between anti- rFIXFc binding antibody titers by ECLA and neutralizing antibody titers by the Nijmegen-modified Bethesda assay		年 月~ 年 <b>月</b>		海外	社内資料	評価
5.3.1.4-9	17661 7	Final report: The detection of anti-FIXFc antibodies in human plasma (Na citrate) by an electrochemiluminescent assay (ECLA)	,	年月~年月月		海外	社内資料	評価

添付資料 番号	Study No./ Report No. / Document No.	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
5.3.1.4-10	17732 0	Final bioanalytical report: Measurement of total factor IX (FIX) in support of Biogen Idec clinical study 998HB102		年月~年月月		海外	社内資料	評価
5.3.1.4-11	17780 0	Addendum II to report entitled "ECLA method validation for the detection of anti-FIXFc antibodies in FIX-deficient human plasma job number: 171726 (Lot: 001)" Bridging study for the assessment of precision, screening cut point, confirmatory cut point, sensitivity, and drug tolerance job number: 177800 (Lot: 001)	, ,	年 月~ 年 月		海外	社内資料	評価
5.3.1.4-12	171624	Final bioanalytical report: Measurement of FIXFc in support of clinical study SYN-FIXFc-07-001	,	年月~年月		海外	社内資料	評価
5.3.1.4-13	171625	Final report: The detection of anti-FIXFc antibodies in human plasma (Na citrate) by an electrochemiluminescent assay (ECLA)	,	年月~年月		海外	社内資料	評価
5.3.1.4-14	171726	ECLA method validation for the detection of anti-FIXFc antibodies in FIX-deficient human plasma	,	年 月 年 月		海外	社内資料	評価
5.3.1.4-15	174418	Final bioanalytical report: Measurement of total factor IX (FIX) in support of clinical study SYN-FIXFc-07-001	,	年月~年月		海外	社内資料	評価
5.3.1.4-16	174858	Addendum I to report entitled "ECLA method validation for the detection of anti-FIXFc antibodies in FIX-deficient human plasma job number: 171726 (Lot: 001)" Bridging study for the assessment of cut points, precision, and sensitivity job number: 174858 (Lot: 001)	, ,	年 月~ 年 月		海外	社内資料	評価
5.3.1.4-17	174931	Validation of the ELISA to determine the concentration of total factor IX (FIX) in human plasma (Na citrate)	,	年月~年月		海外	社内資料	評価

添付資料 番号	Study No./ Report No. / Document No.	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
5.3.1.4-18	175134	Method validation report: Validation of the ELISA to determine the concentration of FIXFc in human plasma (Na citrate)		年 年 月		海外	社内資料	評価
5.3.1.4-19	Q-FIX-001- RI	Qualification of the method 13-002: Determination of thrombin generation activity in clinical plasma samples using the automated thrombogram (CAT) assay	_	年	Biogen Idec Hemophilia	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-20	R-FIX-036	Incurred sample reanalysis in the FIX one stage clot assay (Trinity MDA analyzer) during study 9HB102		年	Biogen Idec Hemophilia	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-21	R-FIX-037	Validity of the FIX Nijmegen assay results in the presence of up to 20% residual FIX activity		年	Biogen Idec Hemophilia	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-22	SAR- 101302- NIJ.001	Biogen 998HB102 (B-LONG): FIXFc and plasma derived FIX Nijmegen analyses in citrated plasma		年 年 月 月		海外	社内資料	評価
5.3.1.4-23	SAR- 101302- OSC.001	Biogen 998HB102 (B-LONG): FIX one stage clot analyses in citrated plasma sample analysis report	L	年 月 ~ 年 月		海外	社内資料	評価
5.3.1.4-24	R-FIX-044- R1	Comparative field study: Impact of laboratory assay variability on the assessment of recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) activity in clinical hemostasis laboratories		年月	Biogen Idec Hemophilia	海外	社内資料	評価
		いた薬物動態関連の試験報告	書					
該当資料な 5.3.3 臨床		() 試験報告書						
5.3.3.1 健身	東被験者におり	するPK及び初期忍容性試験報	告書					
該当資料な5.3.3.2 患者		及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.2.1	SYN-FIXFc-	A Phase I/IIa safety and pharmacokinetic study of intravenous FIXFc in previously treated hemophilia B patients	,	年月~		) <del>-</del>	All also Westerl	-77 /m-
5.3.3.2.2	07-001	Addendum to clinical study report-A Phase I/IIa safety and pharmacokinetic study of intravenous FIXFc in previously treated hemophilia B patients		年月~	海外7施設	海外	<b>社</b> 内資料	評価
5.3.3.3 内因	団性要因を検討	対したPK試験報告書						

添付資料番号	Study No./ Report No. / Document No.	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
該当資料な		対したPK試験報告書						
該当資料な		1) O/CI KIP WIX TK [] E						
5.3.3.5 ポヒ	<sup>2</sup> ュレーショ:	ンPK試験報告書	1	1				
5.3.3.5.1	CPP-12-019- BIIB029	Population pharmacokinetics report: A population pharmacokinetic analysis of rFIXFc in patients with severe hemophilia B	· • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	年 月~年月	SYN-FIXFc- 07-001試験: 海外7施設 998HB102試 験:53施設(海 外47施設、日 本6施設)	海外 及び 国内	社内資料	評価
該当資料な	東力学(PD)	試験報告書						
	よし 生及び安全性	試験報告書						
5.3.5.1 申請	青する適応症!	こ関する比較対照試験報告書						
該当資料な		<b>+</b> +						
5.3.5.2 非求	<sup> </sup>   照試験報告		ī	1	1	I	1	1
5.3.5.2.1		B-LONG: An open-label, multi-center evaluation of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of recombinant, long-acting coagulation factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in the prevention and treatment of bleeding in previously treated subjects with severe hemophilia B	, , , , et al.	年 月~ 年 月				
5.3.5.2.2	998НВ102	Japan-specific addendum to clinical study report B-LONG: An open-label, multi-center evaluation of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of recombinant, long-acting coagulation factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in the prevention and treatment of bleeding in previously treated subjects with severe hemophilia B		年 月 (addendum date)	53施設 (海外47施 設,日本6施 設)	海外び国内	社内資料	評価
5.3.5.2.3	9HB02PED	Progress report: An open-label, multicenter evaluation of safety, pharmacokinetics, and efficacy of recombinant coagulation factor IX Fc fusion protein, BIIB029, in the prevention and treatment of bleeding episodes in pediatric subjects with hemophilia B	,	年 月~ 年 月 (data cut-off date)	_	海外	社内資料	参考

添付資料 番号	Study No./ Report No. / Document No.	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
5.3.5.2.4	9HB02PED	Interim clinical pharmacology report: An open-label, multicenter evaluation of safety, pharmacokinetics, and efficacy of recombinant coagulation factor IX Fc fusion protein, BIIB029, in the prevention and treatment of bleeding episodes in pediatric subjects with hemophilia B	,	年 月~ 年 月 (data cut-off date)	_	海外	社内資料	参考
5.3.5.2.5	9HB01EXT	Progress report: An open-label, multicenter evaluation of the long-term safety and efficacy of recombinant human coagulation factor IX fusion protein (rFIXFc) in the prevention and treatment of bleeding episodes in previously treated subjects with hemophilia B	,	年 月 ~ 年 月(data cut- off date)	_	海外	社内資料	参考
5.3.5.3 複数		を併せて解析した報告書	1	1	·		1	
5.3.5.3.1	9HB02PED/ 9HB01EXT	120 day safety update report	_			海外	社内資料	参考
5.3.5.4 その該当資料な	)他の臨床試験	<b>)                                    </b>						
		に関する報告書						
該当資料な	こし							
5.3.7 患者		及び症例記録	ı	1	1		T	
5.3.7.1	SYN-FIXFc- 07-01/ 998HB102	用量設定の根拠となった主 要な試験及び主要な有効性 の検証試験の症例一覧表	_	_	_	_	社内資料	評価
5.3.7.2	SYN-FIXFc- 07-01/ 998HB102	実施された全ての臨床試験 において副作用が観察され た症例の一覧表	_	_	_	_	社内資料	評価
5.3.7.3	SYN-FIXFc- 07-01/ 998HB102	実施された全ての臨床試験 において重篤な有害事象が 観察された症例の一覧表	_	_	_	_	社内資料	評価
5.3.7.4	SYN-FIXFc- 07-01/ 998HB102	実施された全ての臨床試験 において臨床検査値異常変 動が観察された症例の一覧 表	_	_	_	_	社内資料	評価
5.3.7.5	SYN-FIXFc- 07-01/ 998HB102	実施された全ての臨床試験 において観察された臨床検 査値の変動を適切に示した 図	_	_	_	_	社内資料	評価
5.4 参考文	献	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	<u> </u>	·	<del>!</del>	
5.4.1-1	_	Incidence and treatment of hepatitis C virus infection in children with haemophilia in Poland.	Adamowicz- Salach A, Pawelec K, Loch T, Zdziebł owska-Pawiń ska A, Brojer E, Walewska- Zielecka B, et al.	_	_	海外	Haemophilia. 1999 Nov;5(6):436- 40.	参考

添付資料 番号	Study No./ Report No. / Document No.	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
5.4.1-2	_	ADVATE [Antihemophilic factor (Recombinant) plasma/albumin-free method] package insert.	_	_	_	海外	Baxter Healthcare Corporation (US); 2007 Jul.	参考
5.4.1-3	_	A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs.	Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H.	_	_	海外	J Intern Med. 1994 Oct;236(4):391 -9.	参考
5.4.1-4	_	Challenges of defining reliable clinical surrogate end points in haemophilia trials: a critical review.		_	_	海外	Blood Coagul Fibrinolysis. 2009 Oct;20(7):488- 93.	参考
5.4.1-5	_	The orthopaedic status of severe haemophiliacs in Spain.	Aznar JA, Magallón M, Querol F, Gorina E, Tusell JM.	_	_	海外	Haemophilia. 2000 May;6(3):170- 6.	参考
5.4.1-6	_	Molecular genotyping of the Italian cohort of patients with hemophilia B.	Belvini D, Salviato R, Radossi P, Pierobon F, Mori P, Castaldo G,et al.	_	_	海外	Haematologica . 2005 May;90(5):635 -42.	参考
5.4.1-7	_	Prescribing information: BeneFIX [Coagulation Factor IX (Recombinant)].	_	_	_	海外	Wyeth Pharmaceutical s Inc. (US); 2011 Nov.	参考
5.4.1-8	_	Modern treatment of haemophilia.	Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, Chandy M, Jones P, Lee C, et al.	_	_	海外	Bull World Health Organ. 1995;73(5):69 1-701.	参考
5.4.1-9	_	Pharmacokinetics of recombinant factor IX in relation to age of the patient: implications for dosing in prophylaxis.	Björkman S, Shapiro AD, Berntorp E.	_	_	海外	Haemophilia. 2001 Mar;7(2):133- 9.	参考
5.4.1-10	_	Population pharmacokinetics of plasma-derived factor IX in adult patients with haemophilia B: implications for dosing in prophylaxis.	Björkman S, Ahlén V.	_	_	海外	Eur J Clin Pharmacol. 2012 Jun;68(6):969- 77.	参考
5.4.1-11	_	Abstract: The effect of factor IXa on thrombin generation activity determination: rFIXFc Vs. BeneFIX®.	Buyue Y, Chhabra ES, Wang L, Sommer JM.	_	_	海外	Blood. 2011 Nov; 118: abstract 2266	参考

添付資料 番号	Study No./ Report No. / Document No.	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌/	評価/ 参考 の別
5.4.1-12	_	Summary report of UDC activity, national, patient demographics (hemophilia) [Internet].	Centers for Disease Control and Prevention	_	_	海外	Report Date: December 31, 2011.	参考
5.4.1-13	_	Pharmacokinetic study of recombinant human factor IX in previously treated patients with hemophilia B in Taiwan.	Chang HH, Yang YL, Hung MH, Tsay W, Shen MC.	_	_	海外	J Formos Med Assoc. 2007 Apr;106(4):28 1-7.	参考
5.4.1-14	_	Thromboelastography in children with coagulation factor deficiencies.	Chitlur M, Warrier I, Rajpurkar M, Hollon W, Llanto L, Wiseman C,et al.	_	_	海外	Br J Haematol. 2008 Jun;142(2):250 -6.	参考
5.4.1-15	_	Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997–2006).	Chitlur M, Warrier I, Rajpurkar M, Lusher JM.	_	_	海外	Haemophilia. 2009 Sep;15(5):102 7-31.	参考
5.4.1-16	_	Challenges in the laboratory analyses of bleeding disorders.	Chitlur M.	_	_	海外	Thromb Res. 2012 Jul;130(1):1-6.	参考
5.4.1-17	_	Effects of HIV infection on age and cause of death for persons with hemophilia A in the United States.	Chorba TL, Holman RC, Clarke MJ, Evatt BL.	_	_	海外	Am J Hematol. 2001 Apr;66(4):229- 40.	参考
5.4.1-18	_	Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens.	Collins PW, Björkman S, Fischer K, Blanchette V, Oh M, Schroth P, et al.	-	_	海外	J Thromb Haemost. 2010 Feb;8(2):269- 75.	参考
5.4.1-19	_	Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia.	Collins PW, Fischer K, Morfini M, Blanchette VS, Bjö rkman S; International Prophylaxis Study Group Pharmacokin etics Expert Working Group.	_	_	海外	Haemophilia. 2011 Jan;17(1):2-10.	参考

添付資料番号	Study No./ Report No. / Document No.	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
5.4.1-20	_	Prophylaxis in children with hemophilia: evidence-based achievements, old and new challenges.	Coppola A, Tagliaferri A, Di Capua M, Franchini M.	_	_	海外	Semin Thromb Hemost. 2012 Feb;38(1):79- 94.	参考
5.4.1-21	_	Core SPC for human plasma derived and recombinant coagulation factor IX products.	European Medicines Agency	_	_	海外	London: 2000 Jun. CPMP/BPWG/ 1625/99.	参考
5.4.1-22	_	Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV.	Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PL, Hill FG, Hay CR, et al.	_	_	海外	Blood. 2007 Aug 1;110(3):815- 25.	参考
5.4.1-23	_	Standardisation of thrombin generation test - which reference plasma for TGT?: An international multicentre study.	Dargaud Y, Luddington R, Gray E, Lecompte T, Siegemund T, Baglin T, et al.	_	_	海外	Thromb Res. 2010 Apr;125(4):35 3-6.	参考
5.4.1-24	ı	Evaluation of thrombin generating capacity in plasma from patients with haemophilia A and B.	Dargaud Y, B éguin S, Lienhart A, Al Dieri R, Trzeciak C, Bordet JC, et al.	Ι	ı	海外	Thromb Haemost. 2005 Mar;93(3):475 -80.	参考
5.4.1-25	ı	High incidence of anti-FVIII antibodies against non-coagulant epitopes in haemophilia A patients: a possible role for the half-life of transfused FVIII.	Dazzi F, Tison T, Vianello F, Radossi P, Zerbinati P, Carraro P,et al.	1	ı	海外	Br J Haematol. 1996 Jun;93(3):688- 93.	参考
5.4.1-26	-	The treatment of hemophilia bleeding with limited resources. Rev.ed.	Dietrich SL.	_	_	海外	World Federation of Hemophilia ;2004 Jun. (Treatment of Hemophilia)	参考
5.4.1-27	_	Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention.	DiMichele D.	_	_	海外	Br J Haematol. 2007 Aug;138(3):30 5-15.	参考
5.4.1-28	_	Cost of care of haemophilia with inhibitors.	Di Minno MN, Di Minno G, Di Capua M, Cerbone AM, Coppola A.	_	_	海外	Haemophilia. 2010 Jan;16(1):e190 -201.	参考

添付資料 番号	Study No./ Report No. / Document No.	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
5.4.1-29	_	Current co-ordinated activities of the PEDNET (European paediatric network for haemophilia management).	Donadel- Claeyssens S; European Paediatric Network for Haemophilia Management.	_	_	海外	Haemophilia. 2006 Mar;12(2):124 -7.	参考
5.4.1-30	_	Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products.	European Medicines Agency	_	_	海外	London: 2011 Jul. EMA/CHMP/ BPWP/144552 /2009.	参考
5.4.1-31	_	European Medicines Agency decision P/123/2011.	European Medicines Agency	_	_	海外	London: 2011 Jun. EMA/422220/ 2011	参考
5.4.1-32	_	Treatment on demand – in vivo dose finding studies.	Escobar MA.	_	_	海外	Haemophilia. 2003 Jul;9(4):360-7.	参考
5.4.1-33	_	Pharmacokinetic analysis of plasma-derived and recombinant F IX concentrates in previously treated patients with moderate or severe hemophilia B.	Ewenstein BM, Joist JH, Shapiro AD, Hofstra TC, Leissinger CA, Seremetis SV, et al.	_	_	海外	Transfusion. 2002 Feb;42(2):190- 7.	参考
5.4.1-34	_	Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian hemophilia primary prophylaxis study.	Feldman BM, Pai M, Rivard GE, Israels S, Poon MC, Demers C, et al.	_	_	海外	J Thromb Haemost. 2006 Jun;4(6):1228- 36.	参考
5.4.1-35	_	Prophylactic treatment for severe haemophilia: comparison of an intermediatedose to a high-dose regimen.	Fischer K, Astermark J, van der Bom JG, Ljung R, Berntorp E, Grobbee DE, et al.	_	_	海外	Haemophilia. 2002 Nov;8(6):753- 60.	参考
5.4.1-36	_	Co-morbidities and quality of life in elderly persons with haemophilia.	Franchini M, Mannucci PM.	_	_	海外	Br J Haematol. 2010 Feb;148(4):522 -33.	参考
5.4.1-37	_	Correlation of thromboelastographic patterns with clinical presentation and rationale for use of antifibrinolytics in severe haemophilia patients.	Ghosh K, Shetty S, Kulkarni B.	_	_	海外	Haemophilia. 2007 Nov;13(6):734 -9.	参考

添付資料 番号	Study No./ Report No. / Document No.	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
5.4.1-38	_	A detailed comparison of the performance of the standard versus the Nijmegen modification of the Bethesda assay in detecting factor VIII:C inhibitors in the haemophilia a population of Canada.	Giles AR, Verbruggen B, Rivard GE, Teitel J, Walker I.	_	_	海外	Thromb Haemost. 1998 Apr;79(4):872- 5.	参考
5.4.1-39	_	Myocardial infarction, other arterial thrombosis and invasive coronary procedures, in hemaophilia B: A critical evaluation of reported cases.	Girolami A, Randi ML, Ruzzon E, Zanon E, Girolami B.	_	_	海外	J Thromb Thrombolysis. 2005 Aug;20(1):43- 6.	参考
5.4.1-40	_	Non-catheter associated venous thrombosis in hemophilia A and B. A critical review of all reported cases.	Girolami A, Scandellari R, Zanon E, Sartori R, Girolami B.	_	_	海外	J Thromb Thrombolysis. 2006 Jun;21(3):279- 84.	参考
5.4.1-41	_	Measurement of activated factor IX in factor IX concentrates: correlation with In Vivo thrombogenicity.	Gray E, Tubbs J, Thomas S, Oates A, Boisclair M, Kemball- Cook G, et al.	_	_	海外	Thromb Haemost. 1995 Apr;73(4):675- 9.	参考
5.4.1-42	_	Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia.	Hacker MR, Geraghty S, Manco- Johnson M.	_	_	海外	Haemophilia. 2001 Jul;7(4):392-6.	参考
5.4.1-43	_	Blutgerinnungsstudien mit der thrombelastographie, einem neuen untersuchungsverfahren.	Hartert H.	_	_	海外	Klinische Wochenschrift. 1948;26(37- 38): 577-83.	参考
5.4.1-44	_	Continuous registration of thrombin generation in plasma, its use for the determination of the thrombin potential.		_	_	海外	Thromb Haemost. 1993 Oct 18;70(4):617- 24.	参考
5.4.1-45	_	Factor IX: Molecular structure, epitopes, and mutations associated with inhibitor formation.	High KA.	_	_	海外	Adv Exp Med Biol. 1995;386:79- 86.	参考
5.4.1-46	_	Protocols for the treatment of hemophilia and von willebrand disease.  3rd ed.	_	-	_	海外	World Federation of Hemophilia; 2008 Apr. (Treatment of hemophilia.)	参考
5.4.1-47	_	ISTH Consensus Definitions in Hemophilia [draft].	_	_	_	海外	Updated Jul 14, 2011.	参考

添付資料 番号	Study No./ Report No. / Document No.	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
5.4.1-48	_	Safety procedures of coagulation factors.	Jorquera JI.	_	_	海外	Haemophilia. 2007 Dec;13 Suppl 5:41-6.	参考
5.4.1-49	_	Proceedings: A more uniform measurement of factor VIII inhibitors.	Kasper CK, Aledort L, Aronson D, Counts R, Edson JR, van Eys J, et al.	_	_	海外	Thromb Diath Haemorrh. 1975 Nov 15;34(2):612.	参考
5.4.1-50	ı	An adventure in biotechnology: the development of haemophilia A therapeutics – from whole-blood transfusion to recombinant DNA to gene therapy.	Kingdon HS, Lundblad RL.	_	_	海外	Biotechnol Appl Biochem. 2002 Apr;35 (Pt 2):141-8.	参考
5.4.1-51	_	Prophylaxis in factor IX deficiency product and patient variation.	Kisker CT, Eisberg A, Schwartz B; Mononine Study Group.	_	_	海外	Haemophilia. 2003 May;9(3):279- 84.	参考
5.4.1-52	_	External quality assessment for thrombin generation tests: an exploration.	Kluft C, Meijer P.	_	_	海外	Semin Thromb Hemost. 2010 Oct;36(7):791- 6.	参考
5.4.1-53	_	Renal disease among males with haemophilia.	Kulkarni R, Soucie JM, Evatt B; Hemophilia Surveillance System Project Investigators.	_	_	海外	Haemophilia. 2003 Nov;9(6):703- 10.	参考
5.4.1-54	_	Reformulated BeneFix <sup>®</sup> : efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia B.	Lambert T, Recht M, Valentino LA, Powell JS, Udata C, Sullivan ST, et al.	_	_	海外	Haemophilia. 2007 May;13(3):233 -43.	参考
5.4.1-55	_	Effect of antihemophilic factor on one-stage clotting tests; a presumptive test for hemophilia and a simple one- stage antihemophilic factor assy procedure.	Langdell RD, Wagner RH, Brinkhous KM.	_	_	海外	J Lab Clin Med. 1953 Apr;41(4):637- 47.	参考
5.4.1-56	_	Measurement of global haemostasis in severe haemophilia A following factor VIII infusion.	Lewis SJ, Stephens E, Florou G, Macartney NJ, Hathaway LS, Knipping J, et al.	_	_	海外	Br J Haematol. 2007 Sep;138(6):77 5-82.	参考

添付資料番号	Study No./ Report No. / Document No.	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
5.4.1-57	_	Improvements in factor concentrates.	Lillicrap D.	_	_	海外	Curr Opin Hematol. 2010 Sep;17(5):393- 7.	参考
5.4.1-58	_	The risk associated with indwelling catheters in children with haemophilia.	Ljung R.	_	_	海外	Br J Haematol. 2007 Sep;138(5):58 0-6.	参考
5.4.1-59	_	Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B.	Ljung RC.		_	海外	Br J Haematol. 2008 Feb;140(4):378 -84.	参考
5.4.1-60	_	How to manage invasive procedures in children with haemophilia.	Ljung RC, Knobe K.	_	_	海外	Br J Haematol. 2012 Jun;157(5):519 -28.	参考
5.4.1-61	_	Clinical measurement of thrombin generation by calibrated automated thrombography requires contact factor inhibition.	Luddington R, Baglin T.	_	_	海外	J Thromb Haemost. 2004 Nov;2(11):195 4-9.	参考
5.4.1-62	_	Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia.	Manco- Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al.	_	_	海外	N Engl J Med. 2007 Aug 9;357(6):535- 44.	参考
5.4.1-63	_	The dynamics of thrombin formation.	Mann KG, Butenas S, Brummel K.	_	_	海外	Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003 Jan 1;23(1):17-25.	参考
5.4.1-64	_	Pharmacokinetic properties of IB1001, an investigational recombinant factor IX, in patients with haemophilia B: repeat pharmacokinetic evaluation and sialylation analysis.	Martinowitz U, Shapiro A, Quon DV, Escobar M, Kempton C, Collins PW, et al.	_	_	海外	Haemophilia. 2012 Nov;18(6):881 -7.	参考
5.4.1-65	_	MASAC recommendation concerning prophylaxis (regular administration of clotting factor concentrate to prevent bleeding).	National Hemophilia Foundation	_	_	海外	New York: 2007 Nov. MASAC Document #179 (Replaces #170)	参考
5.4.1-66	_	Coagulation factor IX concentrate: historical perspective.	Manache D.	_	_	海外	Haemophilia. 1995;1 Suppl 3:7-11.	参考

添付資料番号	Study No./ Report No. / Document No.	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	国内/海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
5.4.1-67	_	Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX® prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B.	Monahan PE, Liesner R, Sullivan ST, Ramirez ME, Kelly P, Roth DA.	_	_	海外	Haemophilia. 2010 May;16(3):460 -8.	参考
5.4.1-68	_	Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a firs human dose trial in patients with hemophilia B.	Negrier C, Knobe K, Tiede A, Giangrande P, Møss J.	_	_	海外	Blood. 2011 Sep 8;118(10):269 5-701.	参考
5.4.1-69	_	Factor VIII products and inhibitor development: concepts for revision of European regulatory guidelines.	Neugebauer B, Drai C, Haase M, Hilger A, Keller- Stanislawski B, Laitinen- Parkkonen P, et al.	_	_	海外	Haemophilia. 2008 Jan;14(1):142- 4.	参考
5.4.1-70	_	Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B.	Nilsson IM, Berntorp E, L öfqvist T, Pettersson H.	_	_	海外	J Intern Med. 1992 Jul;232(1):25- 32.	参考
5.4.1-71	_	Our experience in Sweden with prophylaxis on haemophilia.	Nilsson IM, Blombäck M, Ahlberg A.	_	_	海外	Bibl Haematol. 1970;34:111- 24.	参考
5.4.1-72	_	Assessment of haemophilia treatment practice pattern in Japan.	Ono O, Suzuki Y, Yosikawa K, Wada I, Doi Y, Takano M, et al.	_	_	海外	Haemophilia. 2009 Sep;15(5):103 2-8.	参考
5.4.1-73	_	Prolonged activity of factor IX as a monomeric Fc fusion protein.	Peters RT, Low SC, Kamphaus GD, Dumont JA, Amari JV, Lu Q, et al.	_	_	海外	Blood. 2010 Mar 11;115(10):20 57-64.	参考
5.4.1-74	_	Prophylaxis with factor concentrates in preventing hemophilic arthropathy.	Petrini P, Lindvall N, Egberg N, Blombäck M.	_	_	海外	Am J Pediatr Hematol Oncol. 1991 Fall;13(3):280- 7.	参考
5.4.1-75	_	The aging patient with hemophilia: complications, comorbidities, and management issues.	Philipp C.	_	_	海外	Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010;2010:191 -6.	参考

添付資料番号	Study No./ Report No. / Document No.	タイトル	著者	試験実施 期間	<b>試験実施</b> 場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
5.4.1-76	_	High purity factor IX and prothrombin complex concentrate (PCC): pharmacokinetics and evidence that factor IXa is the thrombogenic trigger in PCC.	Philippou H, Adami A, Lane DA, MacGregor IR, Tuddenham EG, Lowe GD, et al.	_	_	海外	Thromb Haemost. 1996 Jul;76(1):23-8.	参考
5.4.1-77	_	Use of recombinant factor IX in subjects with haemophilia B undergoing surgery.	Ragni MV, Pasi KJ, White GC, Giangrande PL, Courter SG, Tubridy KL, et al.	_	_	海外	Haemophilia. 2002 Mar;8(2):91-7.	参考
5.4.1-78	_	Rationale for a randomized controlled trial comparing two prophylaxis regimens in adults with severe hemophilia A: the hemophilia adult prophylaxis trial.	Ragni MV.	_	_	海外	Expert Rev Hematol. 2011 Oct;4(5):495- 507.	参考
5.4.1-79	_	A clinical and medico-social study of haemopbilia in Sweden.	Ramgren O.	_	_	海外	Acta Med Scand Suppl. 1962;379:111- 90.	参考
5.4.1-80	_	A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B.	Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, Musso R, Janco R, Neuman WR.	_	_	海外	Haemophilia. 2011 May;17(3):494 -9.	参考
5.4.1-81	_	Current management of hemophilia B.	Roberts HR, Eberst ME.	_	_	海外	Hematol Oncol Clin North Am. 1993 Dec;7(6):1269- 80.	参考
5.4.1-82	_	FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age.	Roopenian DC, Akilesh S.	_	_	海外	Nat Rev Immunol. 2007 Sep;7(9):715- 25.	参考
5.4.1-83	_	Human recombinant factor IX: safety and efficacy studies in hemophilia B patlents previously treated with plasma-derived factor IX concentrates.	Roth DA, Kessler CM, Pasi KJ, Rup B, Courter SG, Tubridy KL, et al.	_	_	海外	Blood. 2001 Dec 15;98(13):360 0-6.	参考
5.4.1-84	_	ELISA system for detection of immune responses to FVIII: a study of 246 samples and correlation with the Bethesda assay.	Sahud MA, Pratt KP, Zhukov O, Qu K, Thompson AR.	_	_	海外	Haemophilia. 2007 May;13(3):317 -22.	参考

添付資料 番号	Study No./ Report No. / Document No.	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
5.4.1-85	_	Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in hemophilia B patients.	Santagostino E, Negrier C, Klamroth R, Tiede A, Pabinger- Fasching I, Voigt C, et al.	_	_	海外	Blood. 2012 Sep 20;120(12):24 05-11.	参考
5.4.1-86	ı	Haemophilia care in Europe: the ESCHQoL study.	Schramm W, Gringeri A, Ljung R, Berger K, Crispin A, Bullinger M, et al.	_	_	海外	Haemophilia. 2012 Sep;18(5):729- 37.	参考
5.4.1-87	ı	The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B.	Shapiro AD, Di Paola J, Cohen A, Pasi KJ, Heisel MA, Blanchette VS, et al.	_	_	海外	Blood. 2005 Jan 15;105(2):518- 25.	参考
5.4.1-88	_	Recombinant factor IX-Fc fusion protein (rFIXFc) demonstrates safety and prolonged activity in a phase 1/2a study in hemophilia B patients.	Shapiro AD, Ragni MV, Valentino LA, Key NS, Josephson NC, Powell JS, et al.	_	_	海外	Blood. 2012 Jan 19;119(3):666- 72.	参考
5.4.1-89	_	WFH: Closing the global gap – achieving optimal care.	Skinner MW.	_	_	海外	Haemophilia. 2012 Jul;18 Suppl 4:1-12.	参考
5.4.1-90	_	Whole blood clot formation phenotypes in hemophilia A and rare cogulation disorders. Patterns of response to recombinant factor VIIa.	Sørensen B, Ingerslev J.	_	_	海外	J Thromb Haemost. 2004 Jan;2(1):102- 10.	参考
5.4.1-91	_	Low-dose intermittent factor replacement for post-operative haemostasis in haemophilia.	Srivastava A, Chandy M, Sunderaj GD, Lee V, Daniel AJ, Dennison D, et al.		_	海外	Haemophilia. 1998 Nov;4(6):799- 801.	参考
5.4.1-92	_	Dose and response in haemophilia – optimization of factor replacement therapy.	Srivastava A.	_	_	海外	Br J Haematol. 2004 Oct;127(1):12- 25.	参考

添付資料番号	Study No./ Report No. / Document No.	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
5.4.1-93	_	Guidelines for the management of hemophilia.	Srivastava A, Brewer AK, Mauser- Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al.	_	_	海外	Haemophilia. 2012: 1-47.	参考
5.4.1-94	_	Guidelines for the management of hemophilia.	Srivastava A, Brewer AK, Mauser- Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al.	_	_	海外	Haemophilia. 2013 Jan;19(1):e1- 47.	参考
5.4.1-95	_	Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990-2007.	Tagliaferri A, Rivolta GF, Iorio A, Oliovecchio E, Mancuso ME, Morfini M, et al.	_	_	海外	Haemophilia. 2010 May;16(3):437 -46.	参考
5.4.1-96	_	Current situation of regular replacement therapy (prophylaxis) for haemophilia in Japan.	Taki M, Shirahata A.	_	_	海外	Haemophilia. 2009 Jan;15(1):78- 82.	参考
5.4.1-97	_	A simple method for detection of human factor IX inhibitor using ELISA.	Takamiya O, Kinoshita S.	_	_	国内	Scand J Clin Lab Invest. 1997 Dec;57(8):683- 8.	参考
5.4.1-98	_	Comparative measurement of anti-Factor VIII antibody by bethesda assay and ELISA reveals restricted isotype profile and epitope specificity.	Towfighi F, Gharagozlou S, Sharifian RA, Kazemnejad A, Esmailzadeh K, Managhchi MR, et al.	_	_	海外	Acta Haematol. 2005;114(2):8 4-90.	参考
5.4.1-99	_	UKHCDO bleeding disorder statistics for April 2010 to March 2011.	United kingdom hemophilia centers doctor's organisation	_	_	海外	UKHCDO Annual Report 2011.	参考

添付資料番号	Study No./ Report No. / Document No.	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
5.4.1-100	_	Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy.	Valentino LA.	_	_	海外	J Thromb Haemost. 2010 Sep;8(9):1895- 902.	参考
5.4.1-101	_	Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia.	van den Berg HM, Fischer K, Mauser- Bunschoten EP, Beek FJ, Roosendaal G, van der Bom JG, et al.	_	_	海外	Br J Haematol. 2001 Mar;112(3):56 1-5.	参考
5.4.1-102	_	History of non-fatal cardiovascular disease in a cohort of Dutch and British patients with haemophilia.	Fransen van de Putte DE, Fischer K, Makris M, Tait RC, Chowdary P, Collins PW, et al.	_	_	海外	Eur J Haematol. 2012 Oct;89(4):336- 9.	参考
5.4.1-103	_	Increased prevalence of hypertension in haemophilia patients.	Fransen van de Putte DE, Fischer K, Makris M, Tait RC, Collins PW, Meijer K, et al.	_	_	海外	Thromb Haemost. 2012 Oct;108(4):750 -5.	参考
5.4.1-104	_	Pain and functional limitations in patients with severe haemophilia.	van Genderen FR, Fischer K, Heijnen L, de Kleijn P, van den Berg HM, Helders PJ, et al.	_	_	海外	Haemophilia. 2006 Mar;12(2):147 -53.	参考
5.4.1-105	_	The Nijmegen modification of the bethesda assay for factor VIII: C inhibitors: improved specificity and reliability.	Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser- Bunschoten E.	_	_	海外	Thromb Haemost. 1995 Feb;73(2):247- 51.	参考
5.4.1-106	_	Development and testing of an instrument to assess the quality of life of children with haemophilia in Europe (Haemo-QoL).	von Mackensen S, Bullinger M; Haemo-QoL Group.	_	_	海外	Haemophilia. 2004 Mar;10 Suppl 1:17-25.	参考
5.4.1-107	_	Cross-cultural adaptation and linguistic validation of age-group- specific haemophilia patient-reported outcome (PRO) instruments for patients and parents.	von Mackensen S, Campos IG, Acquadro C, Strandberg- Larsen M.	_	_	海外	Haemophilia. 2013 Mar;19(2):e73- 83.	参考

添付資料 番号	Study No./ Report No. / Document No.	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
5.4.1-108	_	World federation of hemophilia report on the annual global survey 2010.	World Federation of Hemophilia	_	_	海外	World Federation of Hemophilia; 2011 Dec.	参考
5.4.1-109	_	Variability of In vivo recovery of factor IX after infusion of monoclonal antibody purified factor IX concentrates in patients with hemophilia B.	White GC, Shapiro AD, Kurczynski EM, Kim HC, Bergman GE.	_	_	海外	Thromb Haemost. 1995 May;73(5):779 -84.	参考
5.4.1-110	ı	Clinical evaluation of recombinant factor IX.	White G, Shapiro A, Ragni M, Garzone P, Goodfellow J, Tubridy K, et al.	_	_	海外	Semin Hematol. 1998 Apr;35(2 Suppl 2):33-8.	参考
5.4.1-111	-	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.	White GC II, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J, et al.	_	_	海外	Thromb Haemost. 2001 Mar;85(3):560.	参考
5.4.1-112	-	WHO handbook for reporting results of cancer treatment.	World Health organization	_	_	海外	WHO Offset Publication No. 48;1979. Geneva.	参考
5.4.1-113	_	Joint replacement surgery in hemophilia.	Wiedel J, Stabler S, Geraghty S, Funk S.	_	_	海外	World Federation of Hemophilia; 2010 Jun. (Treatment of Hemophilia)	参考
5.4.1-114	_	Associations between intracranial haemorrhage and prescribed prophylaxis in a large cohort of haemophilia patients in the United States.	Witmer C, Presley R, Kulkarni R, Soucie JM, Manno CS, Raffini L.	_	_	海外	Br J Haematol. 2011 Jan;152(2):211 -6.	参考
5.4.1-115	_	IV. 血友病トータルケアシ ステムの構築 2. 看護師の 役割.	Ono O. In: Shirahata A, editor.	_	_	国内	みんなに役立 つ血友病の基 礎と臨床. 改 訂版. 大阪: 医 薬ジャーナル 社; 2012.p.356-63.	参考
5.4.1-116	_	先天性凝固異常.	Shima M, Yoshioka A.	_	_	国内	三輪血液病学. 第3版. 東京: 文光堂; 2006. p.1686-709.	参考

添付資料 番号	Study No./ Report No. / Document No.	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
5.4.1-117	_	「血液凝固異常症のQOLに 関する研究」平成23年度調 査報告書.	Taki M, Ohira K, Kojima K, Shirahata A, Suzuki T, Takedani H, et al.	_	_	国内	平成23年度調 查報告書; 2012.	参考
5.4.1-118	_	「血液凝固異常症のQOLに 関する研究」平成22年度調 査報告書.	Taki M, Ohira K, Kojima K, Shirahata A, Suzuki T, Takedani H, et al.	_	_	国内	平成22年度調 查報告書; 2011.	参考
5.4.1-119		厚生労働省委託事業 血液凝固異常症全国調査 平成24年度報告書.	Taki M, Ohira K, Shirahata A, Tatsunami S, Nishina Y, Hanai J, et al.	_	-	国内	公益財団法人 エイズ予防財 団; 2013.	参考
5.4.1-120	l	定期補充療法	Taki M. In: Shirahata A, editor.	_	_	国内	みんなに役立 つ血友病の基 礎と臨床. 改 訂版. 大阪: 医 薬ジャーナル 社; 2012. p.192-201.	参考
5.4.1-121	_	インヒビターのない血友病 患者の急性出血、処置・手 術における凝固因子補充療 法のガイドライン	日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会	_	_	国内	日本血栓止血 学会; 2008.	参考
5.4.1-122	_	血友病の止血治療.	Nihida Y, Matsushita T.	_	_	国内	みんなに役立 つ血友病の基 礎と臨床. 改 訂版. 大阪: 医 薬ジャーナル 社; 2012.p.140-58.	参考
5.4.1-123	_	指導と支援.	Hanabusa H. In Ishiguro A, Shima M, Taki M, Nakadate H, Manabe A, editors.	_	_	国内	はじめての血 友病診療実践 マニュアル. 初版. 東京: 診 断と治療社; 2012.p.86-93.	参考
5.4.1-124	_	ベネフィクス <sup>®</sup> 静注用500/ ベネフィクス <sup>®</sup> 静注用1000 /ベネフィクス <sup>®</sup> 静注用 2000 医薬品インタビュー フォーム. 改訂第3版.	_	_	_	国内	ファイザー株 式会社; 2009 年9月.	参考