

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

第2部（モジュール2）：CTDの概要（サマリー）

2.2 諸言

バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社

目次

1	諸言	3
---	----------	---

1 諸言

血友病 B は、血液凝固第 IX 因子 (FIX) の量的又は質的な欠乏を特徴とする先天性の出血障害であり、主に男性に発現する。また、血栓形成異常が生じる結果、関節、軟部組織、筋肉及び体腔内などに長期にわたる異常出血が認められ、時に生命を脅かす又は死亡にいたる。血友病 B に対する治療としては、現在有効な根治療法が存在しないことから、止血可能な凝固活性を維持するための血液凝固第 IX 因子製剤 (FIX 製剤) の補充療法が主体となっている。現在推奨される標準療法は、出血エピソード回数の低減を目的とした遺伝子組換え FIX 製剤 (rFIX 製剤) の定期補充療法である。定期補充療法は血友病 B 患者の長期的な転帰を改善することが知られているが、既存の FIX 製剤では頻回な静脈内投与が必要となるため、これが定期補充療法の妨げとなっている。したがって、血友病 B 患者における FIX 製剤の投与回数を低減するため、長時間作用型 FIX 製剤に対する高いアンメットメディカルニーズが存在している。

遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子 Fc 融合タンパク質 (rFIXFc、BIIB029。以下、rFIXFc) は、ヒト遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子とヒト免疫グロブリン G1 (以下、IgG1) の Fc 領域が共有結合した構造を持っており、急性出血の補充療法、定期補充療法及び周術期の補充療法として用いるための長時間作用型の rFIX 製剤として開発された。rFIXFc は、既存の rFIX 製剤同様、欠乏状態の FIX を一時的に補充し、出血傾向を補正するために使用される。また、rFIXFc を構成する IgG1 の Fc 領域は、Neonatal Fc 受容体 (FcRn) との作用を介して IgG1 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。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

rFIXFc は、使い切りバイアルに封入された、無菌、非発熱性、保存剤を含まない、白色の静注用凍結乾燥製剤である。各バイアルには、表示力価として 250 国際単位、500 国際単位、1000 国際単位、2000 国際単位、3000 国際単位の rFIXFc が含まれ、希釈用の注射溶液が添付される。

rFIXFc の臨床開発及び承認申請をサポートするため、さまざまな動物種において rFIXFc を用いた広範な非臨床試験が実施された。薬物動態 (PK) 試験では、rFIXFc の消失半減期 ($t_{1/2}$) の延長が確認されると共に、rFIXFc の PK が FcRn との相互作用に依存していることが示された。薬理試験では、動物出血モデルにおける生存への影響及び rFIXFc の凝固活性が確認された。毒性試験では、予測される臨床用量における rFIXFc の長期使用が評価されると共に、十分な安全域を有することが確認された。さらに、rFIXFc の生化学的特性及び分析評価を補完し、製剤開発における製造工程変更をサポートするため、rFIXFc の非臨床比較試験が実施された。

治療歴を有する重症血友病 B 患者において、急性出血の補充療法、定期補充療法、周術期の補充療法の rFIXFc の PK、安全性及び有効性を評価するため、頑健な国際共同開発プログラムが計画された。rFIXFc の臨床開発プログラムには、完了した 2 つの治験及び進行中の 2 つの治験が含まれる。

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 PK 及び安全性を評価した。本治験では、18 歳以上で、曝露日数として 100 日以上の FIX 製剤の投与歴を有する患者を組み入れた。
- 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 PK、安全性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 PK、安全性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。■■■■年 ■■月 ■■日時点で、6 歳以上 12 歳未満の被験者 12 名が登録され、うち 4 名は少なくとも 1 回の本剤投与を受け、安全性評価が行われている。
- 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。■■■■年 ■■月 ■■日時点で 87 例が登録され、全例が少なくとも 1 回の本剤投与を受け、うち 17 例は 6 ヶ月の安全性評価が完了している。

完了した第 3 相試験（998HB102 試験）において、123 例の被験者に rFIXFc が投与された。100 例以上の被験者で 39 週以上の治療が行われ、うち 50 例以上の被験者では 52 週以上の治療が行われた。55 例の被験者において、50 曝露日数以降のインヒビター検査が行われたことから、十分なインヒビターリスクを評価することが可能であった。また、完了した第 1/2a 相試験（SYN-FIXFc-0007-01 試験）及び第 3 相試験（998HB102 試験）から得られた安全性データに加え、実施中の小児試験（9HB02PED 試験）及び長期継続試験（9HB01EXT 試験）から予備的な安全性データが得られている。

完了した第 1/2a 相試験（SYN-FIXFc-0007-01 試験）及び第 3 相試験（998HB102 試験）それぞれから得られる PK データに加え、これら 2 試験の結果を統合した rFIXFc のポピュレーション PK 解析が行われた。ポピュレーション PK 解析は、rFIXFc の薬物動態を特徴付けると共に、血友病 B 患者の rFIXFc の薬物動態において明らかな変動要因となる患者背景因子及び臨床学的因子（共変量）についても検討された。また、構築されたポピュレーション PK モデルを用いて、種々の投与レジメンを評価、検討するための一連のシミュレーションが行われた。

定期補充療法における推奨用法・用量は、以下の通りである。

通常、初回用量及び投与間隔は以下のいずれかとするが、患者の状態及び臨床効果に合わせて適宜調整できる。

- ・ 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。

また、定期補充療法に加え、急性出血の補充療法及び周術期の補充療法においても、推奨される用法・用量が得られた。

以上、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。