

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）

2.6.1 緒言

バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社

目次

1.	医薬品の構造及び薬理的特性に関する簡潔な情報	5
2.	申請された臨床適応、用量及び投与期間に関する情報	6

図一覧

図 1 rFIXFc の構造	5
----------------------	---

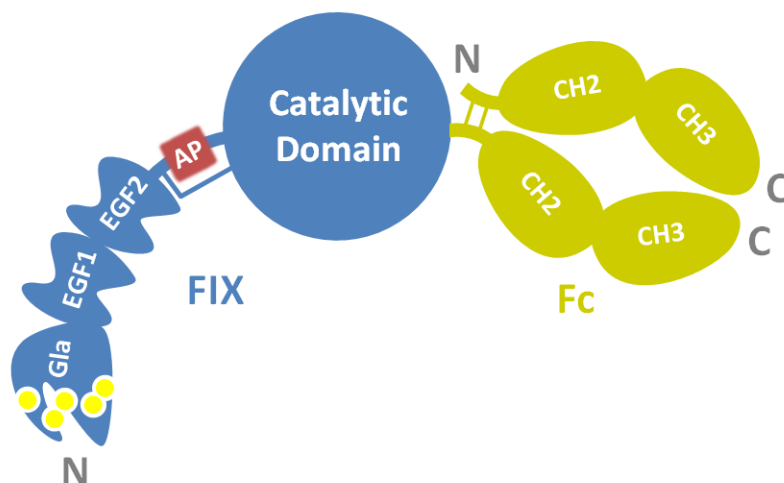
略号一覧

略号	日本語	英語
FIX	血液凝固第 IX 因子	Coagulation factor IX
IgG ₁	免疫グロブリン G ₁	Immunoglobulin G ₁
rFIX	遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子	Recombinant FIX
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

1. 医薬品の構造及び薬理的特性に関する簡潔な情報

血友病 B 患者への投与頻度を減らすため、遺伝子工学を用いて血中消失半減期を延長させた血液凝固第 IX 因子 (FIX) 製剤は医療上の必要性がある。遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子 Fc 融合タンパク質 (rFIXFc、開発コード番号 BIIB029) は完全遺伝子組換え融合タンパク質であり、介在配列なしにヒト免疫グロブリン G₁ (IgG₁) の二量体 Fc 領域に 1 分子のヒト FIX が共有結合している。rFIXFc の概念構造を図 1 に記す。血友病 B 患者での急性出血の補充療法、定期補充療法及び手術期の補充療法を目的に長時間作用型遺伝子組換え FIX (rFIX) として rFIXFc は開発された。

図 1 rFIXFcの構造



rFIXFc は Fc 領域に局在するジスルフィド結合により結合する 2 本のポリペプチド鎖から成る。上記図中において、N 末端及び C 末端をそれぞれ N 及び C と記す。

AP : 活性化ペプチド (activation peptide)

CH2 : IgG 重鎖定常部ドメイン 2、CH3 : IgG 重鎖定常部ドメイン 3

EGF1 : 上皮成長因子様ドメイン 1、EGF2 : 上皮成長因子様ドメイン 2

Gla : γ-カルボキシグルタミン酸ドメイン

臨床開発及び予定される効能効果の申請を科学的に裏付けるため、種々の動物種を用いた rFIXFc の非臨床試験を実施した。rFIXFc の消失半減期延長を評価するために薬物動態試験を計画した。また、出血モデルでの凝固活性及び生存率に対する rFIXFc の作用を BeneFIX® [ベネフィクス®、ノナコグアルファ (遺伝子組換え)] と比較検討するために薬理試験を計画した。さらに、臨床で予想される有効血中濃度での rFIXFc の慢性使用時の安全性を評価するため、加えて、十分な安全域が示せるように毒性試験を計画した。なお、rFIXFc の製造工程の変更に伴う影響を検討するために、製剤間での rFIXFc の特性を評価する非臨床比較試験を実施した。

以上、rFIXFc は適切に評価され、今回実施した一連の非臨床試験は rFIXFc の臨床開発及び製造販売承認取得を科学的に裏付けるものであった。

2. 申請された臨床適応、用量及び投与期間に関する情報

(1) 予定される効能効果

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

(2) 予定される用法用量

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。

1) 定期補充療法

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。

2) 急性出血の補充療法

通常、軽度～中等度の急性出血に対する初回用量は 30～60 国際単位/kg、重度の急性出血に対する初回用量は 100 国際単位/kg とするが、患者の状態に合わせて適宜調整できる。また、次回以降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。

3) 周術期の補充療法

通常、小手術に対する初回用量は 50～80 国際単位/kg、大手術に対する初回用量は 100 国際単位/kg とするが、患者の状態に合わせて適宜調整できる。また、次回以降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。