

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）

2.6.3 薬理試験概要表

バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社

目次

2.6.3.1	薬理試験：一覧表	3
2.6.3.2	効力を裏付ける試験	4
2.6.3.3	副次的薬理試験	7
2.6.3.4	安全性薬理試験	7
2.6.3.5	薬力学的薬物相互作用試験	7

2.6.3 薬理試験概要表
オルプロリクス®静注用

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

被験物質：rFIXFc

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
効力を裏付ける試験					
活性化 rFIXFc (rFIXa-Fc) と活性化 FVIII (FVIIIa) の結合活性 (テンナーゼ複合体形成) の検討	リン脂質及びヒト血小板	<i>In vitro</i>	Biogen Idec	R-FIX-024	4.2.1.1.1
neonatal Fc 受容体 (FcRn) に対する結合親和性の検討 (Biacore®)	表面プラズモン共鳴法 (SPR) による結合実験	<i>In vitro</i>	Biogen Idec	R-FIX-042	4.2.1.1.2
血漿凝固活性 (aPTT) の検討	血友病 B マウス	静脈内	Biogen Idec	R-FIX-017	4.2.1.1.3
血漿凝固活性 (aPTT) 及び全血凝固活性 (WBCT) の検討	血友病 B イヌ	静脈内		R-FIX-014	4.2.2.2.5
出血 (急性出血の補充療法) モデル : 尾切断出血の止血効果の検討	血友病 B マウス	静脈内	Biogen Idec	R-FIX-031-R1	4.2.1.1.4
出血予防 (定期補充療法) モデル : 尾静脈切断 (Tail Vein Transection : TVT) 後の再出血予防率及び生存率の検討	血友病 B マウス	静脈内	Biogen Idec	R-FIX-032-R1	4.2.1.1.5
血漿凝固活性 (aPTT) の検討 [凍結液剤 (L 製剤) と凍結乾燥剤 (L 製剤) の凝固活性比較試験]	血友病 B マウス	静脈内	Biogen Idec	R-FIX-027	4.2.2.7.1
血漿凝固活性 (aPTT) 及び全血凝固時間 [全血凝固線溶分析装置 : ROTEM (rotation thromboelastometry)] の検討 [凍結乾燥剤 (L 製剤と L 製剤) の凝固活性比較試験]	血友病 B マウス	静脈内	Biogen Idec	N-FIX-010-R1	4.2.1.1.6

2.6.3 薬理試験概要表
オルプロリクス®静注用

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

被験物質：rFIXFc

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与量	性別／動物数	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
<i>In vitro</i> 試験							
活性化 rFIXFc (rFIXa-Fc) と活性化 FVIII (FVIIIa) の結合活性 (テンナーゼ複合体形成)	ヒト血小板、ヒト FVIIIa、ヒト FXIa、ヒト FVIIa、ヒト組織因子 (TF)、ヒト FX、ヒトアンチトロンビン III、リン脂質小胞	<i>In vitro</i>	0.02～200 nmol/L (活性化 rFIXFc 濃度)	N/A	FXIa 又は FVIIa/TF による活性化は rFIXFc 及び BeneFIX とともに同程度であった。 BeneFIX 中の rFIXa 量は rFIXFc 中の rFIXa-Fc と比較して、少なくとも 30 倍多かった。 リン脂質、セファリン及び活性化血小板存在下でテンナーゼ複合体形成時の FVIIIa に対する親和性は rFIXFc と BeneFIX で同程度であった。 リン脂質又は活性化血小板存在下でテンナーゼ複合体による FX 活性化の K_m 及び V_{max} を測定した結果、FXIa 又は FVIIa/TF で活性化させた rFIXFc 及び BeneFIX では同程度であった。 rFIXa-Fc 及び活性化した BeneFIX とともに等量の ATIII により阻害された。	R-FIX-024	4.2.1.1.1
rFIXFc の FcRn に対する結合親和性 (Biacore)	ヒト、サル及びラット FcRn	<i>In vitro</i>	2.0～2000 nmol/L	N/A	各動物種の可溶性 FcRn に対する rFIXFc の結合親和性を SPR 法により検討した。その結果、rFIXFc のヒト、サル及びラット FcRn に対する EC_{50} 値 (平均値±標準偏差; n=3) は、それぞれ 235 ± 26 nmol/L、 318 ± 31 nmol/L 及び 48.5 ± 0.74 nmol/L であった。	R-FIX-042	4.2.1.1.2

2.6.3 薬理試験概要表
オルプロリクス®静注用

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（続き）

被験物質：rFIXFc

試験の種類	動物種／ 系統	投与方法	投与量	性別／ 動物数	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
全血又は血漿の凝固活性試験							
血漿凝固活性（aPTT）	血友病 B マウス	静脈内投与	219 IU/kg	単回投与試験： 合計 23 匹（測定時点 ごとに 3～4 匹） 反復投与試験： 合計 30 匹（測定時点 ごとに 5 匹）	BeneFIX と異なり、rFIXFc は投与 96 時間後でも有意な凝固活性を示 した。	R-FIX-017	4.2.1.1.3
血漿凝固活性（aPTT）及 び全血凝固活性 （WBCT）	血友病 B イヌ	静脈内投与	2.86 mg/kg （135 IU/kg）又 は 2.90 mg/kg （137 IU/kg）	雌雄それぞれ 1 匹	血漿凝固活性（aPTT）：投与 144 時間後で 1%～3%の正常範囲を示し た。 全血凝固活性（WBCT）：投与 144 時間後まで正常レベルを維持した。	R-FIX-014	4.2.2.2.5
有効性薬理試験							
出血（急性出血の補充療 法）モデル： 尾切断後の失血量を指標 とした検討	血友病 B マウス、 C57BL/6 マウス （対照動 物とし て）	静脈内投与	40、80、120、 240、360 及び 720 IU/kg	雄性血友病 B マウ ス：合計 120 匹〔用 量ごとに 20 匹（aPTT 測定：5 匹、尾切断出 血モデル：15 匹） 雄性 C57BL/6 マウス 18 匹（尾切断出血モ デル）	rFIXFc と BeneFIX はともに溶媒群 と比較して有意に尾切断後の失血量 を減少した。 急性出血の補充療法モデルで rFIXFc と BeneFIX の用量反応曲線 は類似していた。	R-FIX-031- R1	4.2.1.1.4

2.6.3 薬理試験概要表
オルプロリクス®静注用

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（続き）

被験物質：rFIXFc

試験の種類	動物種／ 系統	投与方法	投与量	性別／ 動物数	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
有効性薬理試験（続き）							
出血予防（定期補充療法）モデル： TVT 後の再出血及び死亡に対する抑制作用を指標とした検討	血友病 B マウス	静脈内投与	4、13、40 及び 120 IU/kg	雄性血友病 B マウス：合計 106 匹 [用量ごとに 24～34 匹（aPTT 測定：4 匹、TVT モデル：20～30 匹）]	TVT 72 時間前に投与した rFIXFc は 24 時間前に投与した BeneFIX と同様に再出血を抑制し、生存率を増加した。このことから、rFIXFc の出血予防効果は BeneFIX よりも約 3 倍持続することが示唆された。	R-FIX-032-R1	4.2.1.1.5
製剤間の凝固活性比較							
凍結液剤及び凍結乾燥剤の凝固活性比較（aPTT）	血友病 B マウス	静脈内投与	200 IU/kg	雌雄血友病 B マウス：合計 48 匹：製剤ごとに 24 匹（各測定時点で雌雄 2 匹ずつ）	凝固活性の時間推移は凍結液剤（ L）と凍結乾燥剤（ L 製剤）で同様であった。	R-FIX-027	4.2.2.7.1
凍結乾燥剤（ L 製剤及び L 製剤）の血漿凝固活性（aPTT）及び全血凝固活性（ROTEM）	血友病 B マウス、 C57BL/6 マウス （対照動物）	静脈内投与	50 IU/kg	予備試験： 雄性血友病 B マウス：合計 25 匹、 C57BL/6 マウス：10 匹（各測定時点で 5～10 匹ずつ） 比較試験： 雄性血友病 B マウス：合計 75 匹（各 rFIXFc 凍結乾燥剤 24 匹ずつ、BeneFIX 20 匹、溶媒 7 匹）（各測定時点で 4 匹ずつ）	血漿凝固活性（aPTT）及び全血を用いた ROTEM による各パラメータ（凝固時間、クロット形成時間及び α 角度）は rFIXFc 凍結乾燥剤の L 製剤と L 製剤間で同程度の活性を示した。	N-FIX-010-R1	4.2.1.1.6

2.6.3 薬理試験概要表

オルプロリクス[®]静注用

2.6.3.3 副次的薬理試験

該当なし

2.6.3.4 安全性薬理試験

該当なし

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし