

審議結果報告書

平成 28 年 9 月 14 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] イデルビオン静注用250、同静注用500、同静注用1000、同
静注用2000
[一 般 名] アルブトレペノナコグ アルファ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] CSLベーリング株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 12 月 17 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 9 月 9 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品に該当するとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 28 年 8 月 23 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	イデルピオン静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000
[一 般 名]	アルブトレペノナコグ アルファ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	CSL ベーリング株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 12 月 17 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にアルブトレペノナコグ アルファ（遺伝子組換え）250 国際単位、同 500 国際単位、同 1000 国際単位、同 2000 国際単位を含有する用時溶解注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本 質]	アルブトレペノナコグ アルファは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1～415 番目及び 434～1,018 番目のアミノ酸配列はヒト血液凝固第 IX 因子及びヒトアルブミンに相当する。アルブトレペノナコグ アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される、1,018 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約 125,000）である。 Albutrepenonacog Alfa is a recombinant fusion glycoprotein whose amino acid sequences at positions 1-415 and 434-1,018 correspond human blood coagulation factor IX and human albumin, respectively. Albutrepenonacog Alfa is produced in Chinese hamster ovary cells, which is a glycoprotein (molecular weight: ca. 125,000) consisting of 1,018 amino acid residues.

[構造]

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

```

YNSGKLEEFV QGNLERECME EKCSFEEARE VFENTERTE FWKQYVDGDQ
{CESNPCLNGG SCKDDINSYE CWCPCFGFEGK NCELDVTCNI KNGRCEQFCK
NSADNKVVCS CTEGYRLAEN QKSCEPAVPF PCGRVSVSQT SKLTRAETVF
PDVDYVNSTE AETILDNITQ STQSFNDFTR VVGGEDAKPG QFPWQVVLNG
KVDAFCGCSI VNEKWIVTAA HCVETGVKIT VVAGEHNIEE TEHTEQKRNV
IRIIPHHNYN AAINKYNHDI ALLELDEPLV LNSYVTPICI ADKEYTNIFL
KFGSGYVSGW GRVFKGRSA LVLQYLRVPL VDRATCLRST KFTIYNNMFC
AGFHEGGRDS CQGDSSGGPHV TEVEGTSFLT GIISWGEECA MKGKYGIYTK
VSRVNWIKI KTKLTPVSQT SKLTRAETVF PDVDAHKSEV AHRFKDLGEE
NFKALVLI AF AQYLQQCPFE DHVKLVNEVT EFAKTCVADE SAENCDKSLH
TLFGDKLCTV ATLRETYGEM ADCCAKQEPE RNECFLQHKD DNPNLPRLVR
PEVDVMCTAF HDNEETFLKK YLYEIARRHP YFYAPELLEFF AKRYKAAAFTE
CCQAADKAAC LLPKLDEL RD E GKASSAKQR LK CASLQKFG ERAFKAWAVA
RLSQRFPKAE FAEVSKLVTD LTKVHTECCH GDLLECADDR ADLAKYICEN
QDSISSKLKE CCEKPLLEKS HCIAEVENDE MPADLPSLAA DFVESKDVCK
NYAEAKDVFL GMFLY EYARR HPDYSVLLL RLAKTYETTL EKCCAAADPH
ECYAKVFDEF KPLVEEPQNL IKQNCLEFEQ LGEYKFQNAL LVRYTKKVPQ
VSTPTLVEVS RNLGKVGSKC CKHPEAKRMP CAEDYLSVVL NQLCVLHEKT
PVSDRVTKCC TESLVNRRPC FSALEVDETY VPKEFNAETF TFHADICTLS
EKERQIKKQT ALVELVKHKP KATKEQLKAV MDDFAAFVEK CCKADDKETC
FAEEGKKLVA ASQAALGL

```

部分的 γ -カルボキシ化：E7, E8, E15, E17, E20, E21, E26, E27, E30, E33, E36, E40

部分的 β -ヒドロキシ化：D64

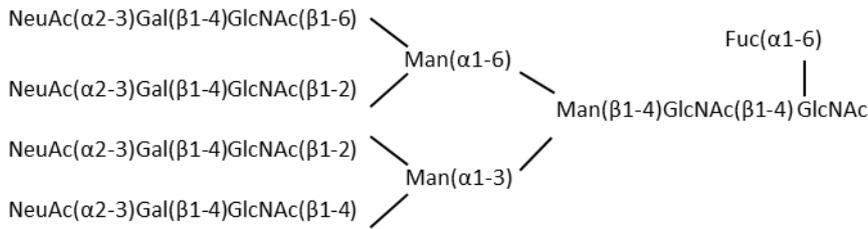
部分的硫酸化：Y155

部分的リン酸化：S158

糖鎖結合：S53, S61, N157, T159, N167, T169, T172, T179

主な糖鎖の推定構造

N157, N167



S53

Xyl-Xyl-Glc

S61

Fuc

GlcNAc-Fuc

Gal-GlcNAc-Fuc

NeuAc-Gal-GalNAc-Fuc

T148, T159, T163, T169 又は T172 ; T179

NeuAc_{1,2} { Gal-GalNAc

分子式 : C₅₀₇₇N₇₈₄₆O₁₅₈₈PS₆₇ (タンパク質部分) (E7, E8, E15, E17, E20, E21, E26, E27, E30, E33, E36, E40 : γ -カルボキシ化 ; D64 : β -ヒドロキシ化 ; Y155 : 硫酸化 ; S158 : リン酸化の場合)

分子量 : 約 125,000

[特記事項] なし

[審査担当部] ワクチン等審査部

[審査結果]

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

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

[効能又は効果]

血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

[用法及び用量]

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、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35～50国際単位を7日に1回投与する。また、患者の状態に応じて、体重1kg当たり75国際単位の14日に1回投与に変更することもできる。なお、いずれの投与間隔においても投与量は適宜調節するが、1回体重1kg当たり75国際単位を超えないこと。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 28 年 7 月 13 日

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

申請品目

- [販 売 名] イデルビオン静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000
[一 般 名] アルブトレペノナコグ アルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者] CSL ベーリング株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 12 月 17 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にアルブトレペノナコグ アルファ (遺伝子組換え) 250 国際単位、同 500 国際単位、同 1000 国際単位、同 2000 国際単位を含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能又は効果] 血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

[申請時の用法及び用量] 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。急性期出血時の治療には、患者の体重及び目標とする血液凝固第 IX 因子の上昇値から計算して得られた必要量を投与する。定期的に投与する場合、通常、体重 1 kg 当たり 25～40 国際単位を 7 日に 1 回投与、又は 50～75 国際単位を 14 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、患者の状態及び臨床効果に合わせて適宜調節するが、1 回の投与量は体重 1 kg 当たり 100 国際単位を超えないこと。

[目 次]

1. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	9
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	13
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..	15
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	18
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	30
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	31

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AsBR	Annualized spontaneous bleeding rate	自然出血の年間出血回数
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	Area under the curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	Area under the curve up to infinity	0 から無限大までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}		0 から最終定量可能時間までの濃度-時間曲線下面積
CAL	Cells at the limit of in vitro cell age used for production	in vitro 細胞齢の上限まで培養した細胞
cDNA	complementary DNA	相補的 DNA
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CQA	Critical quality attributes	重要品質特性
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
FIX	Blood coagulation factor IX	血液凝固第 IX 因子
FIX KO マウス		FIX をノックアウトしたマウス
FVIIa/TF	Activated form of blood coagulation factor VII/Tissue Factor	活性化型血液凝固第 VII 因子/組織因子
FXIa	Activated form of blood coagulation factor XI	活性化型血液凝固第 XI 因子
HCP	Host cell derived protein	宿主細胞由来たん白質
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH	International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IR	Incremental recovery recorded 30 minutes after injection	投与から 30 分後に記録された生体内回収率
IU	International units	国際単位
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMV	Murine minute virus	マウス微小ウイルス
MRT	Mean retention time	平均滞留時間
PACE/Furin	Paired basic amino acid cleaving enzyme/Furin	塩基性アミノ酸対を切断する酵素フェューリン
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
RCB	Research cell bank	研究用セルバンク
rIX-FP	Recombinant blood coagulation factor IX-fusion protein	遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子-アルブミン融合糖タンパク質
rIX-FPa	Activated form of recombinant blood coagulation factor IX-fusion protein	活性化型遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子-アルブミン融合糖タンパク質
rIX-FP α	Recombinant blood coagulation factor IX alpha-fusion protein	遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子 α 型-アルブミン融合糖タンパク質
RP-HPLC	Reversed phase high performance liquid chromatography	逆相高速液体クロマトグラフィー
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate - polyacrylamide gel electrophoresis	SDS-アクリルアミドゲル電気泳動
SE-HPLC	Size exclusion high performance liquid chromatography	サイズ排除高速液体クロマトグラフィー
TnBP	Tri-n-butyl -phosphate	トリ-n-ブチル-リン酸
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
V _{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積
WBCT	Whole blood clotting time	全血凝固時間
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
WFH	World federation of hemophilia	世界血友病連盟
2001 試験		CSL654_2001 試験
2004 試験		CSL654_2004 試験
3001 試験		CSL654_3001 試験

3002 試験		CSL654__3002 試験
3003 試験		CSL654__3003 試験
ベネフィクス		ベネフィクス®静注用
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
副作用		治験薬との関連が「あり」とされた有害事象
本薬		アルブトレペノナコグ アルファ (遺伝子組換え)

1. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

血友病 B（先天性血液凝固第 IX 因子欠乏症）は、FIX の量的低下あるいは質的異常によって引き起こされる出血性疾患であり、重篤な出血症状を呈する場合がある。血友病 B 患者に対する基本的な治療は、止血に必要十分量の FIX を投与することである。

現在、本邦では、FIX 製剤として、人血漿由来 FIX 製剤 2 製品（クリスマシン[®]M 静注用（一般社団法人 日本血液製剤機構）、ノバクト[®]M 静注用（一般財団法人 化学及血清療法研究所））、人血漿由来 FIX 複合体製剤 1 製品（PPSB[®]-HT 静注用（日本製薬株式会社））、遺伝子組換え FIX 製剤 2 製品（ベネフィクス[®]静注用（ファイザー株式会社）、リクスビス[®]静注用（バクسالタ株式会社））及び遺伝子組換え FIX-Fc 領域融合タンパク質製剤 1 製品（オルプロリクス[®]静注用（バイオジェン・ジャパン株式会社））が承認されている。

本薬は、遺伝子組換えアルブミンと遺伝子組換え FIX の融合タンパク質であり、既存の FIX 製剤よりも投与頻度を減少させることを目的として開発が行われた。

本薬の開発においては、20 年 月 から 20 年 月に血友病 B 患者を対象とした海外第 I 相試験（2001 試験）が実施された。今般、20 年 月 から 20 年 月に本邦を含む 10 か国で実施された血友病 B 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験（3001 試験）、20 年 月 から 20 年 月に実施された血友病 B 小児患者を対象とした海外第 III 相試験（3002 試験）等の成績に基づき、製造販売承認申請が行われた。

なお、本薬は、2014 年 12 月に米国で、2015 年 3 月に欧州で承認申請され、米国では 2016 年 3 月に、欧州では 2016 年 5 月に承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

本薬の遺伝子は、ヒト肝臓 cDNA ライブラリーから単離された FIX 遺伝子とヒト血清アルブミン遺伝子を、FXIa 及び FVIIa/TF による特異的な切断部位を含むリンカー配列を介して連結したものである。本薬遺伝子発現構成体は、本薬の遺伝子と、FIX の を する である の遺伝子を発現ベクターに挿入することで調製された。得られた本薬遺伝子発現構成体を、チャイニーズハムスター卵巣細胞に導入し、本薬を高発現する細胞株が単離された。この細胞株を起源として、RCB、MCB 及び WCB が順次、調製された。

MCB、WCB 及び CAL について、特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D に従って実施され、セルバンクシステム及び製造期間中の遺伝的安定性が確認された。また、実施された試験項目の範囲で外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は適切な保存条件が定められている。MCB の更新予定はなく、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、
、
クロマトグラフィー、
、
によるウイルス不活化、ウイルス不活化液のろ過及び

クロマトグラフィー、クロマトグラフィー、クロマトグラフィー、()、並びにウイルス除去ろ過からなる。原薬はエチレン酢酸ビニル共重合樹脂製バッグで、-65℃以下で保存される。

原薬の全ての製造工程が重要工程とされている。

ウイルス不活化後のろ過液が原薬中間体とされ、規格、保存温度及び保存期間が適切に管理されている。原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞であるチャイニーズハムスター卵巣細胞以外の動物由来原材料は使用されていない。チャイニーズハムスター卵巣細胞は生物由来原料基準に適合することが確認されている。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施され、外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

また、() について、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、外来性ウイルス否定試験 (*in vitro* 試験)、及び が実施され、外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されていない。

製造工程について、表 1 のとおり、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された。なお、各工程におけるウイルスクリアランス指数は、独立した複数回の試験の結果 (クロマトグラフィー工程では 試験の結果) のうち、最も低い値を採用した。

表 1：ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	マウス白血病ウイルス MuLV	ウシウイルス性下痢ウイルス BVDV	仮性狂犬病ウイルス PRV	イヌパルボウイルス CPV
クロマトグラフィー				
処理				
ウイルス除去ろ過				
総ウイルスクリアランス指数 ^{a)}	≥17.2 (≥13.0)	≥14.5 (≥10.8)	≥21.2 (≥12.6)	≥7.5 (≥6.1)

^{a)}： クロマトグラフィー工程で再使用樹脂を用いた試験が同一条件で 2 回以上実施されていないため、当該工程のウイルスクリアランス指数を加算しない場合の総ウイルスクリアランス指数を括弧内に示した。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は表 2 のとおりである (それぞれの製法を、製法 A、B、C 及び D (申請製法) とする)。第 I 相試験及び第 I/II 相試験では製法 B、第 III 相試験では製法 C 及び製法 D の原薬を用いて製造された製剤が使用されている (7.1、7.2 及び 7.3 参照)。これらの製法変更に伴い、製法変更前後の原薬の品質特性に関する同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている (2.3 参照)。

表 2：製造方法の主な変更点

	変更点
製法 A から製法 B	<ul style="list-style-type: none"> ● [Redacted] ● [Redacted] ● [Redacted]
製法 B から製法 C	<ul style="list-style-type: none"> ● [Redacted] ● [Redacted] ● [Redacted] ● [Redacted]
製法 C から製法 D	<ul style="list-style-type: none"> ● [Redacted] ● [Redacted] ● [Redacted]

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造、物理化学的性質及び生物学的性質

表 3 に示す特性解析が実施された。

表 3：特性解析の概略

項目	特性	試験方法等
構造	一次構造及びジスルフィド結合	[Redacted]
	二次構造及び高次構造	[Redacted]
	凝集体及び切断体	SE-HPLC
	翻訳後修飾（アミノ酸修飾）	[Redacted]
	糖鎖構造	[Redacted]
物理化学的性質	モル吸光係数	[Redacted]
	比活性	[Redacted]
生物学的性質	胎児性 Fc 受容体に対する相互作用	[Redacted]
	活性化血液凝固第 VIII 因子に対する相互作用	[Redacted]
	テナーゼ複合体の形成	[Redacted]
	rIX-FPa による FX の活性化	[Redacted]
	FXIa による rIX-FP の構造変化	SDS-PAGE
	TF/FVIIa/リン脂質による rIX-FP の構造変化	SDS-PAGE
	内因系経路及び外因系経路を介する rIX-FP の活性化によるトロンビン生成能	[Redacted]
	アンチトロンビン III/ヘパリンによる rIX-FPa 活性の阻害	[Redacted]

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

上記の解析結果等より、二量体を含む凝集体、切断体 (rIX-FPa) 並びに活性化体 (rIX-FPa) が目的物質由来不純物とされ、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

微生物、エンドトキシン、#不純物 1、#不純物 2、#不純物 3、#不純物 4、#不純物 5、#不純物 6（#不純物 6-1、#不純物 6-2、#不純物 6-3、#不純物 6-4）、#不純物 7 及び #不純物 8 が製造工程由来不純物とされた。いずれの製

造工程由来不純物も製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、微生物、エンドトキシン及び#不純物3は、原薬の規格及び試験方法により管理され、#不純物1、#不純物2及びエンドトキシンは製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験（XXXXXXXXXX及びペプチドマップ）、XXXXXXXXXX、XXXXXX、純度試験（SE-HPLC（#目的物質由来不純物1、目的物質及び目的物質由来不純物2））及びRP-HPLC（XXXXXXXXXX）、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXXXXXX、エンドトキシン、微生物限度、力価及びXXXXXXXXXXが設定されている。

なお、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXは、審査の過程で設定された。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表4のとおりである。

表4：原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	-65℃以下	24 カ月	エチレン酢酸ビニル 共重合樹脂製バッグ
加速試験	3	-15℃	12 カ月	
苛酷試験（温度）	1	40±2℃	4 週	
苛酷試験（光）	1	25℃、75%RH	総照度：120 万 lux・h 以上、総近紫外放射エネルギー：200W・h/m ² 以上	ガラスバイアル

-65℃で保存された長期保存試験及び-15℃で保存された加速試験では、実施期間を通じて経時的な変化は認められず、規格に適合した。苛酷試験（温度）及び苛酷試験（光）では、FIX 活性の低下、並びに SE-HPLC における#目的物質の減少及び#目的物質由来不純物の増加が認められ、不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、エチレン酢酸ビニル共重合樹脂製バッグを用いて-65℃以下で保存するとき、24 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル当たり、有効成分を 250、500、1000 及び 2000 IU 含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、緩衝剤としてクエン酸ナトリウム水和物、賦形剤として D-マンニトール、安定剤として精製白糖及びポリソルベート 80、pH 調節剤として塩酸が添加される。一次容器はガラスバイアル（容量 6 又は 10 mL）及びプロモブチルゴム栓、二次包装は紙箱である。

また、添付溶解液として、ガラスバイアルに充てんされた 2.5 又は 5 mL の日局注射用水（容器入り）が添付されている。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、製剤バルク溶液の調製及び無菌ろ過、充てん、凍結乾燥、打栓及び巻き締め、表示・包装及び保管・試験工程からなる。重要工程は製剤バルク溶液の調製及びXXXXXXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、品質の管理戦略が構築されている。目的物質関連物質、目的物質由来不純物、製造工程由来不純物を含む本剤の品質特性から、以下の CQA が特定され、工程パラメータ、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せにより、本剤の品質特性は管理されている。

・原薬の CQA の特定

████、████、████、████ (████)、████ (████)、████ (████)、████ (████)、████ (████) (SDS-PAGE 及び████)、████ (████) 及びサイズバリエーション (SE-HPLC (#目的物質由来不純物1、目的物質
及び目的物質由来不純物2)、RP-HPLC (████)、████ (████)、████)、工程由来不純物 (#不純物3 エンドトキシン及び微生物) 並びにウイルス除去。

・製剤の CQA の特定

████、████、████、████ (████)、████ (████) (SDS-PAGE 及び████)、████ (████) 及びサイズバリエーション (SE-HPLC (#目的物質由来不純物1、目的物質
及び目的物質由来不純物2)、RP-HPLC (████)、████、及び████)、████ (エンドトキシン)、ウイルス除去、無菌性、添加剤 (████、████、████、████)、████、████、████ 及び████。

2.R 機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬について、効力を裏付ける試験（血漿の凝固時間を検討した *in vitro* 試験、血友病 B イヌ及び血友病 B のモデル動物である FIX KO マウス (*Blood* 1997; 90: 3962-6) を用いた *in vivo* 試験)、並びにラット及びカニクイザルを用いた安全性薬理試験の成績が提出された。本薬の比較対象として、遺伝子組換え FIX 製剤であるベネフィクスが用いられた。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験 (aPTT への影響) (CTD 4.2.1.1.1 : IVX 01/09 試験)

血液凝固系に対する本薬の用量反応性を検討することを目的として、ヒトの血漿を用いて、本薬又はベネフィクスを 0、0.5、1.0、1.5 及び 2.0 IU/mL となるように添加し、aPTT を測定した (各濃度につき 2 サンプル)。その結果、本薬を添加したヒトの血漿では、aPTT の平均値はそれぞれ 40.9、39.7、38.4、37.4 及び 37.8 秒であった。ベネフィクスを添加したヒトの血漿では、aPTT の平均値はそれぞれ 43.7、40.5、39.0、38.3 及び 37.1 秒であった。以上の結果から、ヒトの血漿において、本薬又はベネフィクスの添加量が多いほど、aPTT が短縮する傾向を示すことが確認されたと申請者は説明している。

3.1.2 *in vivo* 試験

本薬の効力を裏付ける *in vivo* 試験として、以下の試験成績が提出された。申請者は、以下の 3 試験の結果から、ベネフィクスと同様に、本薬においても止血効果が確認されたと説明している。

3.1.2.1 血友病 B イヌを用いた凝固活性化試験 (CTD 4.2.1.1.2 : 040200011 試験)

本薬の薬理効果を検討することを目的として、血友病 B イヌ（雌雄計 2～3 匹/群）に対し、本薬又はベネフィクスを 100 IU/kg の用量で単回静脈内投与し、投与 5 分後から 36 日目まで経時的に血液を採取した。当該血液を用いて、aPTT 及び WBCT を測定した。その結果、aPTT は投与前では 100 秒程度であったのに対し、本薬及びベネフィクスの投与 5 分後には 50 秒程度まで短縮した。短縮した aPTT は、ベネフィクスでは投与後 1 日目から徐々に延長し、投与 3～4 日目には 70 秒程度となったのに対し、本薬では投与後 3～4 日まで 50 秒程度が維持された。その後、aPTT は、ベネフィクスでは投与 7.6 日後、本薬では投与 8.8 日後に、投与前の 8 割程度のレベルに戻った。また、WBCT は、投与前では 60 分以上であったのに対し、本薬及びベネフィクスの投与 5 分後には 10 分程度まで短縮した。当該短縮効果は、本薬及びベネフィクスのいずれも 6～7 日間維持され、投与 2 週間後には投与前のレベルまで戻った。

申請者は、本薬及びベネフィクスが循環血中から消失するのに伴って、aPTT 及び WBCT は投与前のレベルまでに戻ったと説明している。

3.1.2.2 尾端出血モデルに対する止血効果（CTD 4.2.1.1.3 : NBM 04/09 試験）

本薬の止血効果を検討することを目的として、FIX KO マウス（雌雄計 15 匹/群）に対し、本薬（50、100 及び 200 IU/kg）、ベネフィクス（50、100 及び 200 IU/kg）又は対照として生理食塩液を単回静脈内投与し、投与 15 分後に尾端を切断した後、止血時間及び総失血量を 30 分（1800 秒）まで測定した。その結果、止血時間の平均値は、最大投与量である 200 IU/kg のとき、本薬では 451 秒、ベネフィクスでは 342 秒であり、生理食塩液（1581 秒）と比較して、それぞれ 71% 及び 78% 止血時間が短縮した。また、総失血量の平均値は、最大投与量である 200 IU/kg のとき、本薬では 106 μ L、ベネフィクスでは 102 μ L であり、生理食塩液（524 μ L）と比較して、いずれも総失血量が 80% 程度減少した。

3.1.2.3 FIX KO マウスを用いた凝固活性化試験（CTD 4.2.1.1.4 : NBM 05/09 試験）

本薬の血液凝固パラメータ（aPTT）への影響を検討することを目的として、FIX KO マウス（雌雄計 14～17 匹/群）に、本薬（50、100 及び 200 IU/kg）、ベネフィクス（50、100 及び 200 IU/kg）又は対照として生理食塩液を単回静脈内投与し、投与 15 分後に血液を採取し、aPTT を測定した。その結果、aPTT の平均値は、最大投与量である 200 IU/kg のとき、本薬では 31.4 秒、ベネフィクスでは 31.5 秒であり、生理食塩液（48.4 秒）と比較して、いずれも aPTT が 35% 程度短縮した。

3.2 安全性薬理試験

本薬の中樞神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響は表 6 のとおりであった。なお、中樞神経系に及ぼす影響は単回及び反復投与毒性試験で、心血管系に及ぼす影響は反復投与毒性試験でそれぞれ評価された（5.1 及び 5.2 参照）。

表 6：安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	最大投与量	所見	CTD
中枢神経系	ラット	一般状態観察、剖検及び病理組織学的検査	500 IU/kg 単回	本薬の投与に関連する中枢神経系への影響なし	4.2.3.1.1
	カニクイザル		500 IU/kg 単回		4.2.3.1.3
	ラット		500 IU/kg 4 週間		4.2.3.2.1
	ラット		2000 IU/kg 26 週間		4.2.3.2.3
	カニクイザル		500 IU/kg 4 週間		4.2.3.2.4
心血管系	カニクイザル	血圧、心拍数及び心電図	500 IU/kg 4 週間	本薬の投与に関連する心血管系への影響なし	4.2.3.2.4
呼吸系	ラット	呼吸数、一回換気量及び分時換気量	500 IU/kg 単回	本薬の投与に関連する呼吸系への影響なし	4.2.1.3.1

3.R 機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

薬物動態に関する資料として、カニクイザル、血友病 B イヌ及びラットを用いた試験成績が提出された。ELISA 法により測定された血漿検体中の FIX の濃度は、本薬の比活性に基づき、FIX 濃度 (mIU/mL) に換算された。また、³H 標識した本薬及びベネフィクスを投与したときの組織中の放射能が定量的全身オートラジオグラフィーにより測定された。

4.1 吸収

本薬の吸収に関して、カニクイザル及び血友病 B イヌを用いた以下の試験成績が提出された。

4.1.1 単回投与

4.1.1.1 カニクイザル単回投与試験 (CTD4.2.2.2.1 : APQ0002 試験)

カニクイザル (雄雌各 1 匹/群) に本薬又はベネフィクスが 50 又は 100 IU/kg の用量で単回静脈内投与され、投与前及び投与後 5 分から 456 時間の計 14 測定時点で血漿中の FIX 濃度が測定された。薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。ベネフィクス投与後の血漿中 FIX 濃度の測定値が不規則に変化したため、ベネフィクス投与群では $t_{1/2}$ を算出することができなかった。

表 7：カニクイザルにおける薬物動態パラメータ (平均値)

被験薬	動物数	C_{max} (mIU/mL)	AUC_t (mIU·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
本薬	50 IU/kg	2	1030	35700	41.9
	100 IU/kg	2	1930	72100	42.4
ベネフィクス	50 IU/kg	2	649	14400	-
	100 IU/kg	2	1800	42200	-

動物数が 2 匹のため、平均値を示した。

4.1.1.2 血友病 B イヌ単回投与試験 (CTD4.2.1.1.2 : 040200011 試験)

血友病 B イヌに本薬又はベネフィクス 100 IU/kg が単回静脈内投与された（本薬群：雄 2 匹及び雌 1 匹、ベネフィクス群：雌 2 匹）。各被験薬の投与前及び投与後 5 分から 840 時間の計 31 測定時点で血漿中の FIX 濃度が測定された。薬物動態パラメータは表 8 のとおりであり、ベネフィクスと比較して、本薬では CL が低く、 $t_{1/2}$ が長かった。申請者は、本試験の結果から、本薬はベネフィクスと比較して $t_{1/2}$ が約 1.5 倍に延長しており、本薬はベネフィクスより長い半減期を有することが示されたと説明している。

表 8：血友病 B イヌにおける薬物動態パラメータ（幾何平均値 [95%信頼区間]）

被験薬		動物数	C_{max} (mIU/mL)	AUC_t (mIU·h/mL)	CL (mL/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)
本薬	100 IU/kg	3	1105 [729, 1541]	37986 [29535, 48856]	2.63 [2.05, 3.39]	51.9 [46.8, 57.6]
ベネフィクス	100 IU/kg	2	616	10743	9.31	33.6

ベネフィクス群は動物数が 2 匹のため、幾何平均値を示した。

4.2 分布 (CTD4.2.2.3.1 : CSL/01 試験)

ラット（測定時点ごとに雄 1 匹/群）に ^3H 標識本薬 3.2 mg/kg（221 IU/kg に相当）又は ^3H 標識ベネフィクス 5 mg/kg（1000 IU/kg に相当）が単回静脈内投与され、 ^3H 標識本薬は投与後 15 分から 240 時間の計 8 測定時点、 ^3H 標識ベネフィクスは投与後 15 分から 24 時間の計 4 測定時点での組織中の放射能が測定された。その結果、 ^3H 標識本薬及び ^3H 標識ベネフィクスのいずれも、主に副腎、腎臓、骨端軟骨において高い放射能が検出された。申請者は、本薬とベネフィクスの組織分布は類似しており、アルブミンの融合による変化はないことが示されたと説明している。

4.3 代謝

本薬は遺伝子組換えタンパク質であり、ペプチド及びアミノ酸に代謝されると予想されることから、ICH-S6 (R1) に基づき、代謝に関する試験は実施されていない。

4.4 排泄 (CTD4.2.2.3.1 : CSL/01 試験)

ラット（ ^3H 標識本薬群 8 匹、 ^3H 標識ベネフィクス群 4 匹）に ^3H 標識本薬 3.2 mg/kg（221 IU/kg に相当）又は ^3H 標識ベネフィクス 5 mg/kg（1000 IU/kg に相当）が単回静脈内投与され、 ^3H 標識本薬は投与後 240 時間まで、 ^3H 標識ベネフィクスは投与後 24 時間までに回収された尿及び糞中の放射能が測定された。本薬投与後 240 時間までに尿中及び糞中に排泄された放射能は、72.9%及び 4.3%であり、主に尿中に排泄された。また、投与後 24 時間までに尿中及び糞中に排泄された放射能は、本薬で 39.9%及び 0.92%、ベネフィクスで 51.0%及び 8.9%であった。申請者は、投与後 24 時間までの結果の比較では、ベネフィクスに比べ本薬はより多く体内に保持されていたと説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、 $t_{1/2}$ について、カニクイザルを用いた試験（4.1.1.1 参照）では、本薬とベネフィクスとの比較ができなかったものの、血友病 B イヌを用いた試験成績（4.1.2.2 参照）からは、本薬はベネフィクスよりも $t_{1/2}$ が長い傾向が認められていると考える。

また、本薬の代謝に関する試験を実施しなかったことは受入れ可能と考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性に関する評価資料として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、局所刺激性試験及び血栓形成性試験が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

5.1.1 ラット単回投与毒性試験 (CTD4.2.3.1.1 : APQ0005 試験、CTD4.2.3.1.2 : 8244656 試験)

ラット (雌雄各 5 匹/群) に本薬 0 (生理食塩液)、75、150 又は 500 IU/kg (臨床用量の約 6.7 倍) が単回静脈内投与された。その結果、死亡は認められず、500 IU/kg 群で薬理作用に起因すると考えられるプロトロンビン時間の延長、150 及び 500 IU/kg 群で血漿カリウム濃度の高値が認められた以外は、本薬投与に関連した変化は認められなかった。

また、パイロットスケール及び実生産スケールの原薬から製造した本薬の毒性を比較することを目的として、ラット (雌雄各 5 匹/群) に本薬 0 (生理食塩液)、500 IU/kg (パイロットスケール又は実生産スケールの原薬から製造した本薬) が単回静脈内投与された。その結果、死亡は認められず、本薬の製造スケールにより毒性所見に差異は認められなかった。

5.1.2 カニクイザル単回投与毒性試験 (CTD4.2.3.1.3 : APQ0007 試験)

カニクイザル (雌雄各 3 匹/群) に本薬 0 (生理食塩液)、75、150 又は 500 IU/kg (臨床用量の約 6.7 倍) が単回静脈内投与された。その結果、死亡は認められず、150 及び 500 IU/kg 群で軽度の血漿ビリルビン高値が認められた以外は、本薬投与に関連した変化は認められなかった。

5.2 反復投与毒性試験

5.2.1 ラット 4 週間静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復性試験 (CTD4.2.3.2.1 : APQ0009 試験)

ラットに本薬 0 (生理食塩液)、75、150 又は 500 IU/kg/日 (臨床用量の約 6.7 倍) が 5 日間 (雌雄各 5 匹/群) 又は 4 週間静脈内投与 (0 及び 500 IU/kg/日群 : 雌雄各 13 匹/群、75 及び 150 IU/kg/日群 : 雌雄各 10 匹/群) された。0 及び 500IU/kg/日群の雌雄各 3 匹では 4 週間の投与後に 2 週間の休薬期間が設けられ、回復性が評価された。500 IU/kg/日群の 2 匹が最終投与日 (28 日目) に死亡した。これらの動物では体重変動に対する影響及び病理組織学的検査を踏まえ、投与手技又は偶発的な要因による死亡であり、本薬投与との関連はないと判断されている。また、500 IU/kg/日群で薬理作用に起因すると考えられるプロトロンビン時間の延長が認められた以外は、本薬投与に関連した変化は認められなかった。無毒性量は 500 IU/kg/日と考えられた。

5.2.2 ラット 26 週間静脈内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 (CTD4.2.3.2.3 : APQ0021 試験)

ラットに本薬 0 (生理食塩液)、500 又は 2000 IU/kg/日 (臨床用量の約 26.7 倍) が 5 日間 (0 IU/kg/日群 : 雌雄各 5 匹、2000 IU/kg/日群 : 雄 5 匹、雌 6 匹) 又は 26 週間 (0 IU/kg/日群 : 雌雄各 16 匹、500 IU/kg/日群 : 雌雄各 13 匹、2000 IU/kg/日群 : 雌雄各 17 匹) 静脈内投与された。0 及び 500 IU/kg/日群の雌雄各 3 匹、2000 IU/kg/日群の雌雄各 4 匹では 26 週間の投与後に 4 週間の休薬期間が設けられ、回復性が評価された。0 IU/kg/日群の 2 匹が 12 及び 140 日目に、500 IU/kg/日の 1 匹が 40 日目に、2000 IU/kg/日の 2 匹が 1 及び 173 日目に、それぞれ死亡した。500 及び 2000 IU/kg/日群における 3 匹の死亡は、病理組織学的検査を踏まえ、投与手技又は偶発的な要因による死亡であり、本薬投与との関連はないと判断されてい

る。薬理作用に起因すると考えられるプロトロンビン時間の延長が認められた以外は、本薬投与に関連した変化は認められなかった。無毒性量は 2000 IU/kg/日と考えられた。

5.2.3 カニクイザル 4 週間静脈内投与毒性試験 (CTD4.2.3.2.4 : APQ0001 試験)

カニクイザルに本薬 0 (生理食塩液)、75、150 又は 500 IU/kg/日 (臨床用量の約 6.7 倍) が 5 日間 (雌雄各 1 匹/群) 又は 4 週間 (雌雄各 3 匹/群) 静脈内投与された。その結果、死亡は認められず、150 及び 500 IU/kg/日群で薬理作用に起因すると考えられる aPTT の延長が認められた以外は、本薬投与に関連した変化は認められなかった。無毒性量は 500 IU/kg/日と考えられた。

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として、S9mix 存在下及び非存在下で、Ames 試験及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験が実施され、いずれの結果も陰性であった。

5.4 がん原性試験

本薬に含まれるヒト FIX 及びヒトアルブミンはいずれもヒト体内に存在するタンパク質であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

妊娠時の血液凝固亢進状態と流産及び胎盤媒介合併症との関連が示唆されていることから (*Br J Haematol* 2012; 157: 529-42)、正常動物に対して高用量の本薬を投与しても生殖発生毒性リスクを正確に評価することはできないとされ、生殖発生毒性試験は実施されていない。なお、ラット及びサルを用いた単回及び反復投与毒性試験 (5.1 及び 5.2 参照) において、雌雄の生殖器に、本薬投与に関連した変化は認められていない。申請者は、本薬の生殖発生毒性試験を実施していないため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者に対する本薬の投与については、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べきである旨を注意喚起する予定であると説明している。

5.6 局所刺激性試験

ラット及びサルを用いた単回及び反復投与毒性試験 (5.1 及び 5.2 参照) において、局所刺激性が評価され、本薬に関連した局所刺激性は認められなかった。また、ウサギを用いた以下の局所刺激性試験が実施された。

5.6.1 ウサギ局所刺激性試験 (CTD4.2.3.6.1 : APQ0008 試験)

ウサギ (雌 4 匹/群) に本薬 (200 IU/mL) 及び生理食塩液が、静脈内投与群には 1.2 mL、動脈内投与群には 1.3 mL、静脈周囲投与群には 0.2 mL の容量で投与された。いずれの投与経路においても本薬に関連した局所刺激性は認められなかった。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 ウサギにおける *in vivo* 血栓形成性試験 (CTD4.2.3.7.7.1 : S22456 試験)

ウサギ (雌雄各3匹/群) に本薬0 (生理食塩液)、75、150又は500 IU/kgが静脈内投与された。血栓形成性がWessler静脈うっ血モデルの変法 (*Thromb Res* 1980; 17: 353-66) を用いて評価され、いずれの投与量においても血栓形成性は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された毒性試験の結果について、特段の問題はないものと判断した。がん原性試験については、ICH S6 (R1) を踏まえ、実施しなかったことは受入れ可能と判断した。また、生殖発生毒性試験については、血液凝固系の長期亢進状態は不育症のリスク要因となることが知られており (*Obstet Gynecol* 109: 1146-1155, 2007)、正常動物に血液凝固因子を過量投与した場合、血液凝固亢進により個体発生、分化及び発育に対し影響を及ぼすことが想定されることから、実施しなかったことは受入れ可能と判断した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中の FIX 活性は、凝固一段法により測定された。

6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験に関する評価資料として、海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1 : 2001 試験)、海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 2004 試験)、国際共同第 II / III 相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : 3001 試験) 及び海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2.3 : 3002 試験) の結果、並びにこれらの試験で得られたデータを用いた母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5.1) の結果が提出された。

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1 : 2001 試験、実施期間 : 20 年 月 ~ 20 年 月)

FIX 製剤による治療歴のある (FIX 製剤の曝露日数が 150 日を超える)、インヒビターを保有しない 12 歳以上 65 歳以下の重症血友病 B 患者 (FIX 活性値が 2%以下) 25 例で薬物動態の検討が行われた。本薬 25 IU/kg (9 例)、50 IU/kg (14 例) 又は 75 IU/kg (9 例) が単回静脈内投与され、投与前及び投与後 30 分から 336 時間までの計 11 時点で血漿中の FIX 活性が測定された。なお、25 例のうち 7 例では、14 日以上の上の休薬期間をおいて、2 つの用量が投与された (25 及び 50 IU/kg : 3 例、25 及び 75 IU/kg : 1 例、50 及び 75 IU/kg : 3 例)。また、本薬が投与された 25 例のうち 15 例で、当該被験者が本試験参加前に投与していた既存の FIX 製剤 50 IU/kg が単回静脈内投与され、投与前及び投与後 30 分から 48 時間までの計 6 時点で血漿中の FIX 活性が測定された。評価可能な薬物動態データが得られた 22 例、延べ 40 例分 (本薬 25 IU/kg : 7 例、50 IU/kg : 13 例、75 IU/kg : 8 例、既存の FIX 製剤 : 12 例) の薬物動態パラメータについては表 9 のとおりであった。申請者は、既存の FIX 製剤と比較して本薬の $t_{1/2}$ は 5 倍程度であったと説明している。

表9 本薬及び既存のFIX製剤の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

	本薬			既存のFIX製剤
	25 IU/kg (7例)	50 IU/kg (13例)	75 IU/kg (8例)	50 IU/kg (12例)
IR ^{a)} [(IU/dL)/(IU/kg)]	1.65±0.19	1.38±0.28	1.08±0.19	1.00±0.23
C _{max} ^{a)} (IU/dL)	41.1±5.3	69.3±13.0	82.0±14.3	49.8±11.4
AUC _{0-∞} (h·IU/dL)	4658±1398	7670±1601	9345±1849	1388±302
CL (mL/h/kg)	0.57±0.19	0.68±0.15	0.84±0.16	3.77±0.83
V _{ss} (dL/kg)	0.86±0.26	0.92±0.15	1.20±0.27	1.16±0.27
t _{1/2} (h)	118.4±48.7	100.2±19.9	103.7±18.3	21.5±3.8
MRT (h)	152.9±39.1	138.3±21.5	144.5±19.5	31.3±5.8

a) : 投与後のFIX活性から投与前のFIX活性を差し引くことで補正した値

6.2.1.2 海外第I/II相試験（CTD5.3.5.2.1：2004試験、実施期間：2000年11月～2001年12月）

FIX製剤による治療歴のある（FIX製剤の曝露日数が150日を超える）、インヒビターを保有しない12歳以上65歳以下の重症血友病B患者（FIX活性値が2%以下）15例で薬物動態の検討が行われた。本薬25 IU/kgが単回静脈内投与され、投与前及び投与後30分から336時間までの計10時点で血漿中のFIX活性が測定された。評価可能な薬物動態データが得られた13例における薬物動態パラメータについては表10のとおりであり、t_{1/2}の値（94.8±40.7時間）は2001試験で得られた値（25 IU/kg投与時：118.4±48.7時間）と同様であった。

表10 本薬の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

	本薬 25 IU/kg (13例)
IR ^{a)} [(IU/dL)/(IU/kg)]	1.45±0.12
C _{max} ^{a)} (IU/dL)	36.1±2.9
AUC _{0-∞} (h·IU/dL)	3414±412
CL (mL/h/kg)	0.74±0.10
V _{ss} (dL/kg)	0.92±0.26
t _{1/2} (h)	94.8±40.7
MRT (h)	126.5±41.6

a) : 投与後のFIX活性から投与前のFIX活性を差し引くことで補正した値

6.2.1.3 国際共同第II/III相試験（CTD5.3.5.2.2：3001試験、実施期間：2001年11月～2002年12月）

FIX製剤による治療歴のある（FIX製剤の曝露日数が150日を超える）、インヒビターを保有しない12歳以上65歳以下の重症血友病B患者（FIX活性値が2%以下）46例（日本人被験者10例を含む）で本薬50 IU/kgを投与した際の薬物動態の検討が行われた。本薬50 IU/kgが単回静脈内投与され、投与前及び投与後30分から336時間までの計10時点で血漿中のFIX活性が測定された。また、本薬50 IU/kgが投与された46例のうち12例で、当該被験者が本試験参加前に投与していた既存のFIX製剤50 IU/kgが単回静脈内投与され、投与前及び投与後30分から48時間までの計7時点で血漿中のFIX活性が測定された。薬物動態評価時に出血が発現したためデータが得られなかった1例を除く評価可能な薬物動態データが得られた45例、延べ57例分（本薬50 IU/kg：45例（日本人被験者10例）、既存のFIX製剤：12例）の薬物動態パラメータについては表11のとおりであった。申請者は、日本人被験者の薬物動態パラメータは、全集団の薬物動態パラメータと類似しており、既存のFIX製剤と比較して本薬のt_{1/2}は延長していたと説明している。

表 11 本薬及び既存の FIX 製剤の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

	本薬 50 IU/kg		既存の FIX 製剤 50 IU/kg (12 例)
	日本人 (10 例)	全集団 (45 例)	
IR ^{a)} [(IU/dL)/(IU/kg)]	1.26±0.46	1.27±0.30	0.98±0.30
C _{max} ^{a)} (IU/dL)	64.0±22.6	63.9±14.9	49.1±15.0
AUC _{0-∞} (h·IU/dL)	6685±1892	7176±2118	1400±427
CL (mL/h/kg)	0.80±0.22	0.77±0.26	3.93±1.32
V _{ss} (dL/kg)	1.03±0.15	1.02±0.19	1.18±0.34
t _{1/2} (h)	94.6±18.8	101.7±22.1	21.6±5.5
MRT (h)	133.0±22.4	140.4±27.4	31.3±8.2

a) : 投与後の FIX 活性から投与前の FIX 活性を差し引くことで補正した値

また、本薬の定期的な投与（出血の予防を目的とした定期的な投与）を 6 カ月間受けた被験者 15 例を対象に、初回投与時と同様に本薬 50 IU/kg 投与後の薬物動態が検討された。本薬の初回投与時と反復投与時で薬物動態パラメータは同様であり、反復投与による薬物動態パラメータへの影響は認められなかった。

6.2.1.4 海外第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.2.3 : 3002 試験、実施期間 : 20 年 月 ~ 20 年 月)

FIX 製剤による治療歴のある (FIX 製剤の曝露日数が 6 歳未満では 50 日以上、6 歳以上 12 歳未満では 150 日以上)、インヒビターを保有しない 12 歳未満の重症血友病 B 患者 (FIX 活性値が 2%以下) 27 例で薬物動態の検討が行われた。本薬 50 IU/kg が単回静脈内投与され、投与前及び投与後 30 分から 336 時間までの計 10 時点で血漿中の FIX 活性が測定された。また、本薬 50 IU/kg が投与された 27 例のうち 17 例で、当該被験者が本試験参加前に投与していた既存の FIX 製剤 50 IU/kg が単回静脈内投与され、投与前及び投与後 30 分から 48 時間までの計 5 時点で血漿中の FIX 活性が測定された。薬物動態パラメータについては表 12 のとおりであった。申請者は、6 歳未満の被験者と 6 歳以上 12 歳未満の被験者とで、薬物動態パラメータは類似していたと説明している。

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

	本薬 50 IU/kg		既存の FIX 製剤 50 IU/kg	
	6 歳未満 (12 例)	6 歳以上 12 歳未満 (15 例)	6 歳未満 (8 例)	6 歳以上 12 歳未満 (9 例)
IR ^{a)} [(IU/dL)/(IU/kg)]	0.95±0.24	1.06±0.24	0.68±0.14	0.79±0.23
C _{max} ^{a)} (IU/dL)	48.3±9.2	52.9±12.3	34.0±7.3	39.3±11.9
AUC _{0-∞} (h·IU/dL)	4583±1522	5123±1607	886±621	890±189
CL (mL/h/kg)	1.18±0.33	1.06±0.30	7.16±2.79	5.81±1.38
V _{ss} (dL/kg)	1.42±0.34	1.32±0.26	1.77±0.44	1.43±0.29
t _{1/2} (h)	89.6±11.2	92.8±19.0	19.9±8.0	17.7±4.5
MRT (h)	122.8±17.4	129.2±24.6	27.7±11.3	25.2±5.4

a) : 投与後の FIX 活性から投与前の FIX 活性を差し引くことで補正した値

6.2.2 母集団薬物動態解析 (CTD5.3.3.5.1)

海外第 I 相試験 (2001 試験)、海外第 I / II 相試験 (2004 試験)、国際共同第 II / III 相試験 (3001 試験) 及び海外第 III 相試験 (3002 試験) で得られた計 2555 の血漿中 FIX 活性測定データを用いて、NONMEM (version 7.3.0) による母集団薬物動態解析が実施された。当該解析は 2-コンパートメントモデルで検討され、本薬の薬物動態プロファイルに対する共変量を評価した結果、最終的なモデルとして、体重及び体

重で補正した投与量を共変量とした 2-コンパートメントモデルが選択された。当該モデルを用いて、本薬を反復投与後の血漿中の FIX 活性についてシミュレーションを行った結果、トラフ値については表 13 のとおりであった。シミュレーションの結果、「25 IU/kg 又は 40 IU/kg を週 1 回投与」、「50 IU/kg 又は 75 IU/kg を 14 日に 1 回投与」のいずれの用法・用量においても、全ての年齢層で血漿中 FIX 活性トラフ値の中央値が 1% (1 IU/dL) を上回った。また、12 歳以上では全ての用法・用量で 90% 予測区間の下限値が 1% を上回っていた一方、12 歳未満では「40 IU/kg を週 1 回投与」以外の用法・用量で 90% 予測区間の下限値が 1% を下回っていた。

申請者は、シミュレーションの結果について以下のように考察している。

WFH のガイドライン (*GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HEMOPHILIA*, WFH, 2012) において、定期的な投与の際の血漿中凝固活性レベルの目安として 1% 以上を維持する旨が推奨されている。シミュレーションの結果から、12 歳以上ではほとんどの患者で 1% 以上のトラフ値が得られると予測されることから、「25~40 IU/kg の週 1 回投与」及び「50~75 IU/kg の 14 日に 1 回投与」という本薬の定期的な投与の申請用法・用量は適切であると考えられる。また、12 歳未満では、12 歳以上と比較してトラフ値が低い傾向があるため、成人と比べてより高用量の投与が必要になる可能性がある旨を情報提供する予定である。

表 13：シミュレーションによる血漿中 FIX 活性トラフ値 (%) の中央値 [90% 予測区間]

	6 歳未満	6 歳以上 12 歳未満	12 歳以上 18 歳未満	18 歳以上
25 IU/kg 週 1 回	2.6 [0.8, 6.0]	4.3 [1.6, 9.4]	6.4 [2.7, 13.1]	7.7 [3.3, 15.2]
40 IU/kg 週 1 回	4.9 [1.7, 10.7]	7.9 [3.2, 16.5]	11.6 [5.1, 22.7]	13.9 [6.2, 26.3]
50 IU/kg 14 日に 1 回	1.1 [0.2, 3.6]	2.1 [0.4, 6.2]	3.7 [1.0, 9.3]	4.6 [1.4, 11.2]
75 IU/kg 14 日に 1 回	2.1 [0.4, 6.3]	3.9 [0.9, 10.6]	6.6 [1.9, 15.8]	8.2 [2.7, 18.8]

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された臨床薬理に関する資料から、本薬は既存の FIX 製剤と比べて半減期が長いことが示されていると考える。なお、定期的な投与の用法・用量の適切性については、臨床試験で規定されていた用法・用量や、血漿中 FIX 活性と本薬の有効性との関係も含めて議論が必要であるため、7.R.5.2 で議論する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1 : 2001 試験)、海外第 I / II 相試験 (CTD5.3.5.2.1 : 2004 試験)、国際共同第 II / III 相試験 (CTD5.3.5.2.2 : 3001 試験)、海外第 III 相試験 (CTD5.3.5.2.3 : 3002 試験) の結果、並びに国際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.2.4 : 3003 試験) の中間解析結果が提出された。主な臨床試験の一覧を表 14 に示す。

表 14 主な臨床試験一覧

	試験番号	相	実施国（施設数）	対象	投与被験者数	用法・用量の概略
海外	2001	I	オーストリア (■)、フランス (■)、ドイツ (■)、イスラエル (■)、イタリア (■)、スペイン (■)	重症血友病 B 患者 (12 歳以上 65 歳以下)	25 例	本薬 25、50 又は 75 IU/kg を単回投与。
海外	2004	I / II	ブルガリア (■)、イスラエル (■)	重症血友病 B 患者 (12 歳以上 65 歳以下)	17 例 (出血時投与群：4 例、定期的な投与群：13 例)	定期的な投与群：本薬 15～35 IU/kg を 7 日に 1 回投与。投与量は被験者の状態に応じて、最大 75 IU/kg まで調整可能。 出血時投与群：出血時に本薬 25 IU/kg 以上を投与。
国際共同	3001	II / III	オーストリア (■)、ブルガリア (■)、フランス (■)、ドイツ (■)、イスラエル (■)、イタリア (■)、日本 (■)、ロシア (■)、スペイン (■)、米国 (■)	重症血友病 B 患者 (12 歳以上 65 歳以下)	63 例 (第 1 群：40 例、第 2 群：23 例)	第 1 群：2004 試験終了時と同じ投与量又は 35～50 IU/kg の本薬を 7 日に 1 回投与。投与量は被験者の状態に応じて、最大 75 IU/kg まで調整可能。その後は、条件を満たせば、75 IU/kg を 10 又は 14 日に 1 回投与可能。出血時には本薬 35～50 IU/kg を投与。 第 2 群：一定期間は出血時にのみ本薬 35～50 IU/kg 以上を投与。その後は、本薬 35～50 IU/kg を 7 日に 1 回投与。投与量は被験者の状態に応じて、最大 75 IU/kg まで調整可能。出血時には本薬 35～50 IU/kg を投与。 手術時には WFH ガイドラインの推奨に従って本薬を投与。
海外	3002	III	オーストラリア (■)、オーストリア (■)、カナダ (■)、チェコ (■)、フランス (■)、ドイツ (■)、イスラエル (■)、イタリア (■)、ロシア (■)、スペイン (■)	重症血友病 B 患者 (12 歳未満)	27 例	本薬 35～50 IU/kg を 7 日に 1 回投与。投与量は被験者の状態に応じて、最大 75 IU/kg まで調整可能。出血時には本薬 35～50 IU/kg を投与。手術時には WFH ガイドラインの推奨に従って本薬を投与。

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

7.1 第 I 相試験

7.1.1 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.2.1：2001 試験、実施期間 20■年■月～20■年■月)

FIX 製剤による治療歴のある (FIX 製剤の曝露日数が 150 日を超える)、インヒビターを保有しない 12 歳以上 65 歳以下の重症血友病 B 患者 (FIX 活性値が 2%以下) (目標被験者数：24 例 (25 IU/kg 及び 75 IU/kg：各 4 例、50 IU/kg：13 例)) を対象に、本薬の安全性及び薬物動態を検討することを目的とした用量漸増試験が実施された。

用法・用量は、本薬 25、50 又は 75 IU/kg を単回投与することとされ、各用量 4 例の安全性評価を完了した後に、次の用量を投与することとされた。本薬の投与から 10 日以上 (試験中に「14 日以上」に変更)

の間隔をあけて、25 IU/kg を投与された被験者は 50 IU/kg を、50 IU/kg を投与された被験者は 75 IU/kg を、75 IU/kg を投与された被験者は 50 IU/kg を追加でそれぞれ投与することが可能とされた（試験中の計画変更により、2 回目の投与では、1 回目と異なる投与量であれば、いずれも投与可能とされた）。

本試験には 25 例（25 IU/kg : 5 例、50 IU/kg : 8 例、75 IU/kg : 5 例、25 及び 50 IU/kg : 3 例、25 及び 75 IU/kg : 1 例、50 及び 75 IU/kg : 3 例）が組み入れられ、全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、本薬投与 14 日後までに、52%（13/25 例）に 22 件の有害事象が認められた。全集団で 2 例以上に発現した有害事象は表 15 のとおりである。

表 15 全集団で 2 例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団：25 例）

	本薬					
	25 IU/kg (9 例)		50 IU/kg (14 例)		75 IU/kg (9 例)	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
関節痛	0 (0)	0	1 (7.1)	1	2 (22.2)	3
関節損傷	1 (11.1)	1	0 (0)	0	1 (11.1)	1
四肢損傷	1 (11.1)	1	1 (7.1)	1	0 (0)	0
頭痛	0 (0)	0	1 (7.1)	1	1 (11.1)	1
鼻咽頭炎	1 (11.1)	1	1 (7.1)	1	0 (0)	0

副作用は、3 例に 4 件（便秘、頭痛、熱感、注射部位紅斑各 1 件）認められた。転帰はいずれも回復とされた。

試験期間中、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 第 I / II 相試験

7.2.1 海外第 I / II 相試験（CTD5.3.5.2.1：2004 試験、実施期間 20 年 月～20 年 月）

FIX 製剤による治療歴のある（FIX 製剤の曝露日数が 150 日を超える）、インヒビターを保有しない 12 歳以上 65 歳以下の重症血友病 B 患者（FIX 活性値 2%以下）（目標被験者数：15 例（試験中に「20 例」に変更）を対象に、本薬の安全性及び有効性を検討することを目的とした非無作為化非盲検比較試験が実施された。

本試験は以下の 2 つの群から構成され、被験者は、治験医師の裁量でいずれかの群に組み入れることとされ、20 週間以上投与することとされた。

定期的な投与群：個々の被験者の薬物動態データ等に基づいて、開始用量として、本薬 15～35 IU/kg を 7 日に 1 回投与することとされた。投与量は、被験者の状態に応じて最大 75 IU/kg まで調整可能とされた。投与量が 75 IU/kg に達した場合は、必要に応じて、投与間隔を短縮することが可能とされた。出血が生じた場合には、個々の被験者の薬物動態データから、WFH ガイドラインの推奨に従って、止血に必要な投与量を計算し、本薬 25 IU/kg 以上を投与することとされた。

出血時投与（出血時の止血を目的とした投与）群：出血が生じた場合に、個々の被験者の薬物動態データから、WFH ガイドラインの推奨に従って、止血に必要な投与量を計算し、本薬 25 IU/kg 以上を投与することとされた。

本試験には 17 例（定期的な投与群：13 例、出血時投与群：4 例）が組み入れられ、全例が安全性及び

有効性解析対象集団とされた。

被験者当たりの本薬の曝露日数（平均値±標準偏差）は、出血時投与群で 13.0±0.8 日 [範囲：12, 14] 日、定期的な投与群で 51.5±4.4 日 [範囲：45, 59] 日であった。

定期的な投与の有効性について、AsBR の中央値 [範囲] は、定期的な投与群では 1.1 [0.0, 4.5] 回/人・年、出血時投与群では 22.2 [16.6, 25.9] 回/人・年であり、定期的な投与群で出血時投与群よりも低かった。

安全性について、82.4% (14/17 例) に 46 件の有害事象が認められた。2 例以上に発現した有害事象は表 16 のとおりである。

表 16 2 例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団：17 例）

有害事象名	例数 (%)	件数	有害事象名	例数 (%)	件数
関節痛	5 (29.4)	11	手骨折	2 (11.8)	2
頭痛	3 (17.6)	3	裂傷	2 (11.8)	2
上気道感染	2 (11.8)	4			

試験期間を通して、副作用、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2-2：3001 試験、実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月）

FIX 製剤による治療歴のある（FIX 製剤の曝露日数が 150 日を超える）、インヒビターを保有しない 12 歳以上 65 歳以下の重症血友病 B 患者（FIX 活性値が 2%以下）（目標被験者数：60 例（第 1 群：35 例、第 2 群：25 例））を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非無作為化非盲検比較試験が実施された。

本試験は、以下の 2 つの群から構成された。

第 1 群：試験開始前に FIX 製剤の定期的な投与が行われていた被験者が組み入れられた。

2004 試験を完了した被験者に対しては、2004 試験終了時と同じ本薬の用量を 7 日に 1 回で、2004 試験を完了していない被験者に対しては、本薬 35～50 IU/kg を 7 日に 1 回で投与することとされた。1 回以上の自然出血を経験した被験者は、5～15 IU/kg ずつ最大 75 IU/kg まで漸増することが可能とされた。2004 試験を完了した被験者では 26 週間以上、2004 試験を完了していない被験者では 30 週間以上の投与がされた後、①直近の 1 カ月間に投与量の調整を行っていないこと及び②直近の 1 カ月間に自然出血がないことを条件に、希望があれば、表 17 に従って、1 回投与量及び投与間隔を延長することが可能とされた。なお、投与間隔延長後に、2 カ月間で 2 回の自然出血を経験した被験者では、投与間隔を短縮することが可能とされた。出血が生じた場合には、個々の被験者の薬物動態データから、WFH ガイドラインの推奨に従って、止血に必要な投与量を計算し、本薬 35～50 IU/kg を投与することとされたが、最大 75 IU/kg まで調整可能とされた。

表 17 変更規定

7日に1回投与時の1回投与量	変更可能な1回投与量及び投与間隔	投与期間
40 IU/kg 以下	75 IU/kg を14日に1回投与	30週間以上かつ
40 IU/kg よりも多く50 IU/kg 以下	75 IU/kg を10日に1回投与	50曝露日を超えるまで
50 IU/kg よりも多い	変更不可	50曝露日を超えるまで

第2群：試験開始前にFIX製剤の出血時投与のみが行われていた被験者が組み入れられた。

26週間又は自然出血が12回生じた時点のいずれか早い時点までは、本薬の定期的な投与は行わず、出血時に本薬を投与することとされた。その後、本薬35～50 IU/kgを7日に1回、30週間以上（試験中に「26週間以上」に変更）定期的な投与を行うこととされた（試験中の計画変更により、定期的な投与開始から4週間は、1回投与量を75 IU/kgを超えない範囲で調節することが可能とされ、以降は1回投与量の調節はしないこととされた）。出血が生じた場合には、個々の被験者の薬物動態データから、WFHガイドラインの推奨に従って、止血に必要な投与量を計算し、本薬35～50 IU/kgを投与することとされたが、最大75 IU/kgまで調整可能とされた。

試験中に手術が行われた場合には、手術時に本薬を投与した際の有効性及び安全性に係る情報が収集された。手術時には、WFHガイドラインの推奨に従って、術前及び術後、必要に応じて術中に本薬を投与することとされた。

本試験には63例（第1群：40例（うち日本人被験者6例）、第2群：23例（うち日本人被験者4例））が組み入れられ、全例が安全性及び有効性解析対象集団とされた。また、第2群の被験者のうち、試験を完了した19例（うち日本人被験者3例）が主要有効性解析対象集団とされた。手術に関しては4例（うち日本人被験者0例）の情報が得られた。

被験者当たりの本薬の曝露日数（平均値±標準偏差）は、第1群で72.4±22.1 [範囲：4, 103] 日、第2群で51.5±30.6 [範囲：4, 91] 日であった。

主要評価項目はAsBRとされ、第2群（19例）において、出血時にのみ投与を行った期間でのAsBRとその後、本薬の定期的な投与を行った期間のAsBRとを比較することで、定期的な投与の有効性が評価された（表18）。

表 18 AsBR（主要有効性解析対象集団：19例、第2群）

		出血時投与の期間 (19例)	定期的な投与の期間 (19例)
投与期間（日）（平均値±標準偏差）		184.2±20.6	315.7±176.7
自然出血が生じた例数		19 (100%)	9 (47.4%)
治療を要した自然出血回数		135	11
AsBR (回/人・年)	平均値±標準偏差	14.57±8.42	0.73±1.17
	中央値 [範囲]	15.4 [2.0, 39.5]	0.0 [0.0, 4.2]
AsBRの群間比 [95%信頼区間]		0.04 [0.019, 0.089]	
P値 ^{a)}		<0.0001	

^{a)}：Wilcoxon符号付き順位和検定（帰無仮説はAsBRの比（定期的な投与/出血時投与）が0.50以上）

主要有効性解析対象集団に含まれた日本人被験者3例のAsBRの中央値 [範囲] は、出血時にのみ投与を行った期間では16.7 [2.0, 19.6] 回/人・年、定期的な投与期間では1.6 [0.0, 2.3] 回/人・年であった。

また、投与間隔を延長した場合の定期的な投与の有効性、出血時投与の有効性及び手術時投与の有効性

が探索的に評価された。

第1群に組み入れられた40例について、7日に1回投与した期間のAsBRの中央値〔範囲〕は0.0〔0.0, 4.5〕回/人・年であった。40例のうち少なくとも1回の投与間隔変更が行われた被験者は26例であり、10日に1回の投与を経験した被験者は7例、14日に1回の投与を経験した被験者は21例であった（2例は、複数の投与間隔変更により10日に1回投与と14日に1回投与のいずれも経験した）。10日に1回投与した期間及び14日に1回投与した期間のAsBRの中央値〔範囲〕は、それぞれ0.0〔0.0, 0.9〕及び0.0〔0.0, 7.3〕回/人・年であった。第1群に組み入れられた日本人被験者6例について、7日に1回投与した期間のAsBRの中央値〔範囲〕は1.9〔0.0, 4.5〕回/人・年であった。日本人被験者6例のうち少なくとも1回の投与間隔変更が行われた被験者は2例であり、10日に1回の投与を経験した被験者は0例で、14日に1回の投与を経験した被験者は2例であった。14日に1回投与した期間のAsBRの中央値〔範囲〕は、0.4〔0.0, 0.8〕回/人・年であった。

出血時投与の有効性について、計358回の出血に本薬が投与され、本薬1回又は2回の投与により止血が達成された出血の割合は98.6%（353/358回）であった。また、本薬の止血効果が表19の4段階の評価基準に基づき、治験医師により評価された。「優」又は「良」と判定された出血の割合は94.1%（337/358回）であった。日本人被験者では、試験期間中、計50回の出血に本薬が投与され、本薬1回又は2回目の投与で止血が達成された出血の割合は96.0%（48/50回）であった。また、止血効果が「優」又は「良」と判定された出血の割合は、96.0%（48/50回）であった。

表19 出血時投与の止血効果の評価基準

優	初回投与24時間後に、疼痛の軽減及び/又は他覚的な出血症状が明らかに改善し、かつ、止血の達成のための追加投与が不要である。
良	初回投与24時間後に、明らかな疼痛の軽減及び/又は出血症状が改善したが、止血の達成には2回目の投与を必要とした。
可	初回投与24時間後に、疼痛が軽減及び/又は出血症状がおそらく又はわずかに改善したが、止血の達成にはさらに2回以上の投与を必要とした。
不可	初回投与24時間後に、改善がなかった、又は症状の悪化を認め、止血の達成には他のFIX製剤又は血漿製剤の投与を必要とした。

手術時投与の有効性について、周術期の本薬の止血効果が表20の4段階の評価基準に基づき、外科医師により評価された。外科手術4例6件（膝関節形成2件、乳房切除、直腸脱修復/痔核手術、智歯抜歯、抜歯各1件）が行われ、いずれも「優」又は「良」と判定された。

表20 手術時投与の止血効果の評価基準

優	臨床的止血が正常（非血友病患者の同様の手術で予想される止血達成）と明らかに違わない、又は、術中失血量が予想される失血量の120%を超えない。
良	量的及び/又は質的に、正常～軽度の止血の異常（軽度のoozing、非血友病患者との比較における失血量の増加と止血までの時間の延長）を示す、又は、術中失血量が予想される失血量の120%より多く130%以下である。
可	量的及び/又は質的に、中等度の止血の異常（制御が困難な中等度の出血）を示し、術中失血量が「Good」で規定した基準より多い。
不可/反応なし	量的及び/又は質的に、重度の止血の異常（制御が困難な重度の出血）を示し、かつ/又は、完全な止血のためには他のFIX又は血漿製剤の投与による追加の止血処理を必要とする。

安全性について、手術時を除く試験期間中、85.7%（54/63例）に347件の有害事象が認められた。全集団で5%以上に発現した有害事象は表21のとおりである。

表 21 5%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団：63 例）

	例数 (%)	件数		例数 (%)	件数
鼻咽頭炎	16 (25.4)	38	気管支炎	5 (7.9)	5
頭痛	15 (23.8)	34	咽頭炎	5 (7.9)	5
関節痛	9 (14.3)	19	下痢	5 (7.9)	6
インフルエンザ	7 (11.1)	10	歯痛	5 (7.9)	5
背部痛	6 (9.5)	8	滑膜炎	4 (6.3)	7
四肢損傷	6 (9.5)	8	挫傷	4 (6.3)	8
上気道感染	5 (7.9)	7	浮動性めまい	4 (6.3)	5

手術時を除く試験期間中、副作用は、5 例に 11 件（発疹 5 件、頭痛 2 件、浮動性めまい、注射部位血腫、過敏症、湿疹各 1 件）認められた。転帰はいずれも回復とされたが、過敏症 1 件、頭痛 1 件を発現した 2 例で試験中止に至った。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、2 例に 2 件（滑膜炎、後天性てんかん性失語症各 1 件）認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定され、転帰は回復とされた。

手術時には、4 例に 5 件（貧血、尿路感染、消化管損傷、齲歯、処置による疼痛各 1 件）の有害事象が認められた。いずれも本薬との因果関係は否定され、転帰は回復とされた。

日本人被験者 10 例の安全性について、試験期間中、100%（10/10 例）に 55 件の有害事象が認められた。2 例以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎（4 例 10 件）、背部痛（3 例 4 件）、挫傷（2 例 4 件）、損傷（2 例 3 件）、下痢、歯肉炎及び湿疹（各 2 例 2 件）であった。副作用は、1 例に 3 件（頭痛 2 件、湿疹 1 件）認められた。転帰はいずれも回復とされた。なお、当該被験者は、頭痛により試験を中止した。重篤な有害事象は認められなかった。

7.3.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.3：3002 試験、実施期間 20 年 月～20 年 月）

FIX 製剤による治療歴のある（FIX 製剤の曝露日数が 6 歳未満では 50 日以上、6 歳以上 12 歳未満では 150 日以上）、インヒビターを保有しない 12 歳未満の重症血友病 B 患者（FIX 活性値が 2%以下）（目標被験者数：22～24 例）を対象に、本薬の薬物動態、安全性及び有効性を検討することを目的とした非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 35～50 IU/kg を 7 日に 1 回、48 週間定期的に投与することとされた。1 回以上の自然出血を経験した被験者は、5～15 IU/kg ずつ最大 75 IU/kg まで漸増することが可能とされた。出血が生じた場合には、個々の被験者の薬物動態データ等から、WFH ガイドラインの推奨に従って、止血に必要な投与量を計算し、本薬 35～50 IU/kg を投与することとされ、最大 75 IU/kg まで調整可能とされた。手術が実施される場合には、WFH ガイドラインの推奨に従って、術前、必要に応じて術中及び術後に本薬を投与することとされた。

本試験には 27 例（6 歳未満：12 例、6 歳以上 12 歳未満：15 例）が組み入れられ、全例が安全性及び有効性解析対象集団とされた。

被験者当たりの本薬の曝露日数（平均値±標準偏差）は、61.9±12.6 [範囲：42, 94] 日であった。

出血時投与の有効性について、試験期間中、計 106 回の出血に本薬が投与され、本薬 1 回又は 2 回の投与により止血が達成された出血の割合は 97.2%（103/106 回）であった。また、本薬の止血効果が表 22 及び表 23 の 4 段階の評価基準に基づき、治験医師により評価された。軽度/中等度出血（104 回）では「優」又は「良」と判定された出血の割合は 96.2%（100/104 回）であり、重度出血（2 回）ではいずれも「良」と判定された。

手術時投与の有効性について、周術期の本薬の止血効果が表 24 の 4 段階の評価基準に基づき、外科医師により評価された。外科手術 2 例 2 件（抜歯 2 件）が行われ、いずれも「優」又は「良」と判定された。

表 22 出血時投与の止血効果の評価基準（軽度から中等度の出血時）

優	止血の達成のための追加投与が不要である。初回投与 24 時間後に、他覚的な出血症状（腫脹、圧痛、及び／又は筋骨格系の出血の場合は可動域の減少）が明らかに改善した。
良	止血の達成のために 2 回目の投与を必要とした。初回投与 24 時間後に、出血症状が改善した。
可	止血の達成のために 2 回超の投与を必要とした。初回投与 24 時間後に、出血症状がわずかに改善した。
不可／ 反応なし	止血の達成のために他の FIX 製剤又は血漿製剤の投与を必要とした。初回投与 24 時間後に、改善がなかった、又は症状の悪化（出血症状）を認めた。

表 23 出血時投与の止血効果の評価基準（重度又は生命を脅かす出血時）

優	その他の止血処置を実施しなくとも、止血が正常（非血友病患者における同程度の出血で予想される止血の達成）と臨床的に明らかに違わなかった。
良	その他の止血処置を実施しなくとも、量的及び／又は質的に、正常～軽度の止血の異常（軽度の oozing、非血友病患者との比較における失血量の増加と止血までの時間の延長）を示した。
可	量的及び／又は質的に、中等度の止血の異常（制御が困難な中等度の出血）を示した。
不可／ 反応なし	量的及び／又は質的に、重度の止血の異常（制御が困難な重度の出血）を示し、かつ／又は、予想された以上に他の FIX 製剤、クリオプレシピテート又は血漿製剤の投与による追加の止血処置を必要とした。

表 24 手術時投与の止血効果の評価基準

優	その他の止血処置を実施しなくとも、止血が正常（非血友病患者における同様の手術で予想される止血の達成）と臨床的に明らかに違わなかった。
良	その他の止血処置を実施しなくとも、量的及び／又は質的に、正常～軽度の止血の異常（軽度の oozing、非血友病患者との比較における失血量の増加と止血までの時間の延長）を示した。
可	量的及び／又は質的に、中等度の止血の異常（制御が困難な中等度の出血）を示した。
不可／ 反応なし	量的及び／又は質的に、重度の止血の異常（制御が困難な重度の出血）を示し、かつ／又は、予想された以上に他の FIX 製剤又は血漿製剤の投与による追加の止血処置を必要とした。

定期的な投与の有効性について、定期的な投与期間中の AsBR の中央値 [範囲] は、0.0 [0.0, 3.5] 回／人・年であった。

安全性について、96.3%（26/27 例）に 152 件の有害事象が認められた。5%以上に発現した有害事象は表 25 のとおりである。

表 25 5%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団：27 例）

	例数 (%)	件数		例数 (%)	件数
発熱	9 (33.3)	14	咽頭炎	2 (7.4)	3
挫傷	5 (18.5)	9	ウイルス感染	2 (7.4)	3
鼻咽頭炎	4 (14.8)	6	伝染性軟属腫	2 (7.4)	2
関節痛	4 (14.8)	5	上気道感染	2 (7.4)	2
咳嗽	4 (14.8)	4	歯不快感	2 (7.4)	2
気管支炎	3 (11.1)	4	下痢	2 (7.4)	2
耳感染	3 (11.1)	4	歯痛	2 (7.4)	2
胃腸炎	3 (11.1)	3	嘔吐	2 (7.4)	2
頭部損傷	3 (11.1)	3	四肢痛	2 (7.4)	2
損傷	2 (7.4)	4	口腔咽頭痛	2 (7.4)	2
頭痛	2 (7.4)	4	貧血	2 (7.4)	2

試験期間中、副作用は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬投与後、4例に6件（関節痛2件、前腕骨折、単径部痛、頭部損傷、舌損傷各1件）認められたが、転帰は回復とされた。死亡及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R. 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

7.R.1.1 有効性及び安全性の評価について

血友病 B 患者を含む FIX 欠乏患者の疫学的背景、出血傾向の病態、出血時の止血及び出血の予防のために FIX を補充するとの治療コンセプト等は、国内外で同様であることから、内因性・外因性民族的要因による本薬の有効性及び安全性への影響は大きくないと考えられる。したがって、本薬の有効性について、国際共同試験である 3001 試験を主要な試験とし、12 歳未満の小児を対象とした 3002 試験を含めて、本薬を定期的に投与した際の出血傾向の抑制効果、及び出血時に投与した際の止血効果を評価することとした。また、安全性については、提出された全ての臨床試験について、有害事象の発現状況及びインヒビター発生の有無等を評価することとした。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 出血時の投与の有効性について

本薬 1 又は 2 回の投与で止血が達成された出血の割合は、3001 試験（12 歳以上 65 歳未満を対象）では 98.6%（353/358 回）、3002 試験（12 歳未満を対象）では 97.2%（103/106 回）であった。また、事前に設定された 4 段階の評価基準に基づき、「優」又は「良」と判定された出血の割合は、3001 試験では 94.1%（337/358 回）、3002 試験の軽度／中等度出血では 96.1%（100/104 回）、3002 試験の重度出血では 100%（2/2 回）であった。

機構は、いずれの臨床試験においても、本薬による高い止血効果が得られていることから、小児も含め、出血時の投与の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.2 手術時投与の有効性について

3001 試験及び 3002 試験において、手術時の止血効果が、事前に設定された 4 段階の評価基準に基づき評価された。その結果、8 件（3001 試験：6 件、3002 試験：2 件）の全ての手術において「優」又は「良」と判定された。

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

7.R.2.3 定期的な投与の有効性について

3001 試験の主要評価項目とされた、第 2 群の被験者で出血時にのみ投与した場合と 7 日間隔で定期的に投与した場合の AsBR を比較した結果、統計学的に有意な差が認められた（表 18）。加えて、3001 試験の第 1 群においては、本薬の投与間隔にかかわらず AsBR の中央値は 0.0 であり、3002 試験においても AsBR の中央値は 0.0 であった（表 26）。

表 26：3001 試験及び 3002 試験における AsBR（回／人・年）のまとめ

	3001 試験：第 2 群 (主要有効性解析対象集団)		3001 試験：第 1 群 (有効性解析対象集団)			3002 試験 (有効 性解析対象集団)
	出血時 (19 例)	7 日間隔 (19 例)	7 日間隔 (40 例)	10 日間隔 (7 例)	14 日間隔 (21 例)	7 日間隔 (27 例)
中央値 [範囲]	15.4 [2.0, 39.5]	0.0 [0.0, 4.2]	0.0 [0.0, 4.5]	0.0 [0.0, 0.9]	0.0 [0.0, 7.3]	0.0 [0.0, 3.5]

機構は、提出された臨床試験成績から、小児を含め、定期的な投与の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.4 全集団と日本人集団における一貫性について

機構は、全集団と日本人集団での有効性の一貫性について、以下のように考える。

3001 試験で得られた全集団及び日本人集団のみにおける有効性評価結果（出血時投与及び定期的な投与）は表 27 のとおりである。いずれの有効性評価項目においても全集団と日本人集団で同程度の結果が得られていることから、本薬の日本人での有効性も期待できると判断した。

表 27：3001 試験における有効性評価結果（有効性解析対象集団）

	有効性評価項目	日本人集団		全集団		
		被験者数		被験者数		
出血時 投与	本薬 1 又は 2 回の投与で止血が達成された出血エピソードの割合	10	96.0% (48/50 回)	63	98.6% (353/358 回)	
	止血効果が「優」又は「良」と判定された出血の割合	10	96.0% (48/50 回)	63	94.1% (337/358 回)	
定期的 な投与	AsBR (回／人・年) の中央値 [範囲]	第 2 群 (出血時投与)	4	11.2 [2.0, 19.6]	23	11.6 [0.0, 39.5]
		第 2 群 (7 日間隔 の定期的な投与)	3	1.6 [0.0, 2.3]	19	0.0 [0.0, 4.2]

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 本薬の安全性について

3003 試験を除く本薬の臨床試験において、本薬が投与された 107 例中 75 例が 50 曝露日数以上の投与を受けた。重篤な有害事象は、3001 試験において 2 例 2 件（滑膜炎、後天性てんかん性失語症各 1 件）、3002 試験において 4 例 6 件（関節痛 2 件、前腕骨折、鼠径部痛、頭部損傷、舌損傷各 1 件）、3001 試験及び 3002 試験の継続投与試験として現在実施中の 3003 試験では 20 年 月 日までに 5 例 6 件（頭部損傷 2 件、食道炎、結腸ポリープ、外傷後硬膜外血腫、鉄欠乏性貧血各 1 件）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。申請者は、本薬の安全性及び忍容性は良好であると説明している。

また、本薬の小児に対する安全性について、以下のように説明している。

3002 試験において、有害事象が認められた被験者の割合は、12 歳未満の被験者において 96.3% (26/27 例) であり、2001 試験、2004 試験及び 3001 試験における 12 歳以上 65 歳以下の被験者の有害事象の発現割合 85.0% (68/80 例) より高かった。12 歳未満において 12 歳以上よりも明らかに多く認められた有害事象は、発熱や感染症、外傷に関連する事象であった。また、12 歳未満で認められた有害事象は、重篤な有害事象 4 例 6 件も含め、全て本薬との因果関係が否定されている。FIX に対するインヒビターの発生も、これまで実施した臨床試験では認められていない。12 歳以上と 12 歳未満の間で本剤の安全性プロ

ファイルに明らかな違いはなく、12歳未満の被験者においても本薬の忍容性は良好と考える。

機構は、提出された臨床試験の結果からは、12歳未満の小児と12歳以上との間に安全性プロファイルの差異は認められず、本薬の安全性は、小児も含め忍容可能と考える。

7.R.3.2 既存のFIX製剤において報告されている有害事象について

既存のFIX製剤において報告されているFIXインヒビター、ショック・アナフィラキシー及び重篤な血栓塞栓性事象はいずれの臨床試験においても認められず、その他、特に臨床上問題となるような有害事象は認められなかった。

機構は、インヒビターの発生、ショック・アナフィラキシー、血栓症等の血栓塞栓性事象について、本薬の添付文書等においても注意喚起することが適切と考える。また、インヒビターが発生した血友病B患者において、既存のFIX製剤使用時にアナフィラキシー及びアレルギー反応を合併することがあること（*J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 23-7、*Textbook of Hemophilia 3rd edition: p103-106, Wiley Blackwell, 2014*）、インヒビターによる中和作用のために本薬の有効性に影響を与える可能性があることから、インヒビター発生に関する情報は極めて重要であると考え。申請者が実施中の臨床試験、及び製造販売後において得られた情報について、適切かつ速やかに臨床現場に適切な情報提供を行う必要があると考える。

7.R.4 効能又は効果について

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

7.R.5 用法及び用量について

7.R.5.1 出血時投与に関する用法・用量の設定について

出血時投与に関する用法・用量の設定について、申請者は以下のように説明している。

出血時の投与量は、3001試験及び3002試験では、WFHガイドラインの推奨に従って、止血に必要な投与量を計算し、35～50 IU/kgを投与することと規定しており、最大75 IU/kgまで調整可能とされていた。以上を踏まえ、用法・用量は「急性期出血時の治療には、患者の体重及び目標とする血液凝固第IX因子の上昇値から計算して得られた必要量を投与する」と設定した。なお、出血時の初回投与量の中央値〔範囲〕は、3001試験では46.7 [13.3, 99.9] IU/kg、3002試験では45.0 [25.8, 76.4] IU/kgであった。

機構は、用法・用量について、臨床試験において1回当たりの投与量の中央値が約50 IU/kgであったことに加え、既承認の遺伝子組換えFIX製剤における用法・用量の記載も考慮して、通常、1回50 IU/kgを投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する旨を設定することが適切と考える。また、臨床試験では手術時に本薬を投与した際の実効性に関する情報も得られていることから、本薬の投与を「急性期出血時の治療」のみに限定せず、手術時に投与することも可能と考える。

7.R.5.2 定期的な投与に関する用法・用量の設定について

申請者は、申請用法・用量において、定期的な投与の開始用法・用量として、「25～40 IU/kg を 7 日に 1 回投与」及び「50～75 IU/kg を 14 日に 1 回投与」の 2 つを設定し、以降の投与量及び投与間隔は、患者の状態及び臨床効果に合わせて適宜調節する旨を設定している。

機構は、以下のように考える。

申請者は、母集団薬物動態解析によるシミュレーションの結果から、25～40 IU/kg の 7 日に 1 回の投与により、1%を超えるトラフ値が得られる旨を説明している（6.2.2 参照）。しかし、1%を超えるトラフ値と、定期的な投与時の有効性との関係については、明確なコンセンサスが得られているものではないと考える。したがって、トラフ値が 1%を超えることがシミュレーションから予測される 25～40 IU/kg が適切な用量範囲であるとは判断できない。12 歳以上を対象とした 3001 試験及び 12 歳未満を対象とした 3002 試験において、35～50 IU/kg を開始用量として 7 日に 1 回の定期的な投与を行った際の有効性及び安全性が示されていることから、臨床試験の設定に基づき、通常の用法・用量としては、年齢によらず「35～50 IU/kg の 7 日に 1 回投与」と規定することが適切と考える。また、個々の被験者における投与量の調節については、臨床試験で検討された、1 回 75 IU/kg を超えない範囲で、投与量を適宜調節する旨を規定することは受入れ可能と考える。

加えて、14 日に 1 回投与については、3001 試験では、投与量が 40 IU/kg 以下の 7 日に 1 回投与で安定しており、直近の 1 カ月間に自然出血がなかった被験者を対象に、7 日に 1 回投与から 75 IU/kg で 14 日に 1 回投与へ切り替える検討がされている。したがって、臨床試験における投与間隔切替え時の規定、すなわち、7 日に 1 回の定期的な投与開始後に、直近の出血状況を考慮して投与間隔を 14 日に 1 回に変更する旨を情報提供した上で、用法・用量として投与量及び投与間隔を変更できる設定とすることは可能と考える。なお、12 歳未満においても 1 回 75 IU/kg の投与量は臨床試験で検討されており、75 IU/kg の 14 日に 1 回投与への切替えは可能と考える。

7.R.5.3 注射速度について

2004 試験における本薬の投与は、約 250 IU/min の速度で、又は約 5～15 分かけて行うよう規定されていた。実際の投与速度は、 IU/min、実際の投与時間は 分であった。また、3001 試験及び 3002 試験は 2004 試験と同一の規定であった。

機構は、臨床試験では投与速度又は投与時間について明確に規定されていなかったことから、用法・用量としては投与速度又は投与時間を具体的に規定せず、「緩徐に投与する」旨のみを規定することが適切と考える。なお、WFH ガイドラインでは「FIX 製剤は成人では 3mL/min を超えない速度で、幼少小児では 100 IU/min を超えない速度でゆっくり静脈内に投与する」ことが推奨されていることも考慮し、投与速度が速すぎることに起因する有害事象（注射部位疼痛等）が発現する可能性について情報提供することが適切と考える。

以上の、7.R.5.1～7.R.5.3 における検討の結果、機構は、本薬の用法・用量を以下のように設定することが適切と考える。

【用法・用量】

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。

通常、1 回体重 1 kg 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 1 kg 当たり 35～50 国際単位を 7 日に 1 回投与する。また、患者の状態に応じて、体重 1 kg 当たり 75 国際単位の 14 日に 1 回投与に変更することもできる。なお、いずれの投与間隔においても投与量は適宜調節するが、1 回体重 1 kg 当たり 75 国際単位を超えないこと。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後調査について、以下のように説明している。

本薬の使用実態下における安全性及び有効性を把握することを目的として、血液凝固第 IX 因子欠乏患者（目標被験者数：70 例、観察期間：2 年間）を対象とした使用成績調査の実施を計画している。目標被験者数は、本邦における製造販売後の使用見込みから、4 年間の登録期間で収集が可能と考えられる例数として設定した。当該調査では、ショック、アナフィラキシー、血栓塞栓症、インヒビター発生を含む、有害事象発現状況を検討する予定である。

機構は、以下のように考える。

本薬の臨床試験で検討された日本人被験者は極めて限られており、本邦の医療環境における本薬の投与経験は少ないことから、使用実態下における製造販売後調査を実施することは必要と考える。製造販売後の調査で得られた安全性情報については、提出された臨床試験成績における安全性情報との比較も含めた評価を実施し、更なる情報収集の必要性について検討することが重要と考える。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.2、CTD 5.3.5.2.4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・ 治験開始当時、治験に係る被験者に生じた健康被害の補償に関する手順書を適切に作成していなかった

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

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

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

審査報告 (2)

平成 28 年 8 月 22 日

申請品目

[販 売 名]	イデルピオン静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000
[一 般 名]	アルブトレペノナコグ アルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	CSL ベーリング株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 12 月 17 日

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、提出された臨床試験の結果から、出血時の止血を目的とした投与、手術時の投与、及び出血の予防を目的とした定期的な投与の有効性は、小児を含め期待できると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

1.2 安全性について

提出された臨床試験等の情報から、本薬の安全性は、小児を含めて忍容可能とした機構の判断は、専門委員より支持された。

現在実施中の CSL654_3003 試験 (以下、「3003 試験」) でインヒビターの発生の最新状況について、以下のような説明が申請者よりなされた。

3003 試験は、CSL654_3001 試験 (以下、「3001 試験」) 及び CSL654_3002 試験 (以下、「3002 試験」) の継続投与試験として実施していたが、試験途中での計画変更により、血液凝固第 IX 因子 (以下、「FIX」) 製剤による治療歴のない重症 (FIX 活性値が 2%以下) 血友病 B 患者の組入れも可能となった。現在までに、FIX 製剤による治療歴のない患者 3 例に本薬が既に投与され、そのうち 1 例でインヒビターの発生が認められた。当該被験者 (11 歳) は、本薬投与 13 回後にインヒビターが発生し、本薬の定期的な投与は中止された。転帰は未回復であるが、現在も出血時における本薬の使用は認められている。なお、3003 試験に登録された被験者全体におけるインヒビターの発生頻度は、現時点では 1.1% (1/87 例) である。

機構は、本薬のインヒビターの発生に関して以下のように考えた。血友病 B 患者における文献情報として FIX 製剤に対するインヒビターの発生頻度は 2~5%程度と報告されている (*Haemophilia* 2009; 15: 1027-31、*Haemophilia* 2014; 20: 25-31)。本薬においては 3003 試験で、1 例でインヒビターの発生が認め

られているが、本薬での発生頻度について、現時点では、例数が限られ結論することはできない。ただし、インヒビターの発生については、当該被験者の情報を臨床現場に提供し、注意喚起することが必要と考えた。加えて、現在実施中の 3003 試験や、製造販売後において新たな情報が得られた場合には、適切かつ速やかに情報提供を行う必要があると考えた。

専門委員からは、インヒビターの発生状況を含め、製造販売後の安全性情報の収集は重要との意見が出され、インヒビターに関する機構の判断は支持された。

1.3 効能・効果について

機構は、提出された臨床試験の成績から、本薬の臨床的位置付けは既存の FIX 製剤と同様であり、治療選択肢の 1 つと考える。本薬の効能・効果を、既存の FIX 製剤と同様に「血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」とすることが適切と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

1.4 用法・用量について

1.4.1 出血時の止血を目的とした投与に関する用法・用量の設定について

機構は、3001 試験及び 3002 試験において 1 回当たりの投与量の中央値が約 50 IU/kg であったことから、「通常、1 回 50 IU/kg を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する」旨を設定することが適切と考えた。また、臨床試験では手術時に本薬を投与した際の有効性に関する情報も得られていることから、本薬を手術時に投与することも可能と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

1.4.2 定期的な投与に関する用法・用量の設定について

専門委員からは以下のような意見が出され、審査報告 (1) の「7.R.5.2 定期的な投与に関する用法・用量の設定について」に記載の機構の判断は支持された。

- ・ 定期的な投与における用法・用量は、トラフ値だけでなく、出血状況等の患者の状態に応じて適宜調節する必要があるため、定期的な投与時の有効性は、トラフ値が 1% を超えることのみで説明できるものではないと考える。したがって、有効性及び安全性が示された臨床試験の設定に基づいて本薬の用法・用量を設定するという機構の判断は妥当と考える。

1.4.3 注射速度について

本薬の臨床試験では投与速度又は投与時間について明確に規定されていなかったことから、用法・用量としては投与速度又は投与時間を具体的に規定せず、「緩徐に投与する」旨を規定することが適切と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

以上の 1.4.1～1.4.3 の専門協議における議論を踏まえ、機構は、用法・用量の記載を以下のように変更するよう申請者に指示した。

[用法・用量]

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、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35～50国際単位を7日に1回投与する。また、患者の状態に応じて、体重1kg当たり75国際単位の14日に1回投与に変更することもできる。なお、いずれの投与間隔においても投与量は適宜調節するが、1回体重1kg当たり75国際単位を超えないこと。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、使用実態下における製造販売後調査の実施は必要と考えた。また、申請者の計画する製造販売後の調査で得られた安全性情報について、臨床試験における安全性情報との比較も含めた評価を実施し、更なる情報収集の必要性について検討することも重要と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

また、専門委員からは、以下のような意見が出された。

- ・ 12歳以下の小児の安全性情報は限定的であることから、製造販売後にも引き続き情報収集が必要と考える。
- ・ インヒビター発生について、FIX製剤による治療歴のない患者における情報は、極めて限られていることから、製造販売後にも引き続き情報収集が必要と考える。
- ・ 本薬は既存のFIXとは異なり、アルブミンとの融合タンパク質であることから、既存のFIX製剤とは異なる副作用が発現する可能性が否定できないこと、また、半減期の延長により副作用が持続する可能性があることについても留意が必要であり、製造販売後の安全性情報の収集は重要である。

機構は、上記の専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本薬のリスク管理計画（案）について、表1に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表2及び表3に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。申請者は、当該リスク管理計画（案）について適切に対応する旨回答した。

表1：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・インヒビターの発生	・ショック、アナフィラキシー ・血栓塞栓症	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 2：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・使用成績調査（表 3 参照） ・製造販売後臨床試験（継続投与試験）^{a)} 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査

^{a)}：本薬の承認取得後に 3003 試験（継続中）を製造販売後臨床試験に読み替えて、各医療機関で本薬が使用可能となるまで実施。

表 3：使用成績調査計画の骨子（案）

目的	臨床使用実態下における長期的安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	血液凝固第 IX 因子欠乏患者
観察期間	2 年間
予定症例数	70 例
主な調査項目	患者背景、本薬の投与状況（手術時投与の場合は手術に関する情報も含む）、併用薬・併用療法、臨床検査、有害事象、有効性

2. 総合評価

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

[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、緩徐に静脈内に注射する。

通常、1 回体重 1 kg 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。

定期的な投与する場合、通常、体重 1 kg 当たり 35～50 国際単位を 7 日に 1 回投与する。また、患者の状態に応じて、体重 1 kg 当たり 75 国際単位の 14 日に 1 回投与に変更することもできる。なお、いずれの投与間隔においても投与量は適宜調節するが、1 回体重 1 kg 当たり 75 国際単位を超えないこと。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。