イデルビオン静注用 250
イデルビオン静注用 500
イデルビオン静注用 1000
イデルビオン静注用 2000

1.5　開発の経緯

CSL ベーリング株式会社

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1　起原又は発見の経緯 3
1.5.2　疾患について 4
1.5.2.1　血友病 B について 4
1.5.2.2　現在の一般的な治療法及び問題点 5
1.5.3　開発の経緯 6
1.5.3.1　製剤開発の経緯 6
1.5.3.2　非臨床試験の概要 7
1.5.3.3　臨床試験の概要 7
1.5.4　治験相談等の経緯 10
1.5.5　本剤の特徴及び有用性 11
1.5.6　効能又は効果、用法及び用法 13
1.5.7　開発の経緯図 15

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

血友病 B［第 IX 因子（factor IX：FIX）欠乏症］は、X 染色体連鎖劣性遺伝性の出血性疾患であり、FIX タンパク質の欠損又は機能低下により生じる希少疾患である。血友病 B は、臨床症状として、関節、筋肉、又は体内の組織器官において突発性の自然出血や、偶発的外傷及び手術時に出血を呈する。そのため、血友病 B に対する治療の主要目的は、出血を予防することである。FIX 補充療法は、FIX レベルを上昇させることにより血液凝固因子の欠乏を一時的に補正し、その結果、出血が減少する（World Federation of Hemophilia [WFH] Guidelines, 2012）。

現在の補充療法には、血漿由来の血液凝固第 IX 因子（plasma-derived coagulation factor IX：pdFIX）製剤及び遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子（recombinant coagulation factor IX：rFIX）製剤が使われている。pdFIX 製剤及び rFIX 製剤は、定期補充療法、及び周術期を含む出血エピソードに対する急性期の治療のいずれの場合も適応となる。pdFIX 製剤及び rFIX 製剤は、概して安全かつ有効であるが、血中半減期が比較的短いため（Ewenstein et al., 2002; Alamelu et al., 2014）、出血エピソードの予防及び管理のためには、頻回に投与する必要がある。安全性が高く、良好な薬物動態（pharmacokinetic：PK）プロファイルを有し、投与間隔を長くしても効果が持続する FIX 補充製剤を投与することができれば、患者の治療の負担が減り、コンプライアンスが向上し、生活の質（quality of life：QoL）が改善する可能性がある。

本剤（製品名：イデルビオン）の有効成分であるアルブトレペノナコグ　アルファ（遺伝子組換え）［CSL654、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（recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein：rIX-FP]は、高度に精製された遺伝子組換え糖タンパクであり、人の血液凝固第 IX 因子（FIX）のシーケンスに由来するショートリンカーにより遺伝子組換えアルブミンと遺伝子組換えヒト FIX を結合させることより構成されている。最終製剤中、既承認の FIX 製剤に使用されている安全性が確認された添加剤を含有している。本剤は、ウイルス試験、細胞培養工程における動物の成分を含まない培地の使用、ウイルス除去及びウイルス不活化工程を経て製造されることにより、高水準のウイルス安全性を保証している。

本剤は、血友病 B 患者において改善された PK プロファイルを示し、良好な安全性及び高い有効性を有する FIX 補充製剤として開発された。臨床試験プログラムでは、より長い投与間隔での定期補充療法、周術期の確実な出血管理及び抑制、及び急性期出血エピソードの治療のさらに高い有効性を目標とすることとした。

1.5.2　疾患について

1.5.2.1　血友病 B について

血友病 B はクリスマス病とも呼ばれ、FIX の欠乏により生じる X 染色体連鎖劣性遺伝性の希少な出血性疾患である。FIX の欠乏は、いずれかの血液凝固因子の遺伝子変異により引き起こされる（WFH Guidelines, 2012）。血友病 B の症状は、関節、筋肉、又は体内の組織器官での自然出血、及び偶発性外傷や手術時に付随する出血である。関節内の反復性出血により、慢性的な関節障害、疼痛及び機能喪失に至る場合がある（Bolton-Maggs and Pasi, 2003）。血友病 B は X 染色体連鎖劣性疾患であることから、女性（3%）よりも男性（92%）に多く認められる（注：5%は性別不明；WFH Global Survey, 2013）。罹病は生涯にわたり（全年齢層で発症）、全人種に認められる。本邦では、平成 26 年度の血液凝固異常症全国調査（瀧ら, 2014）において、1034 名（男性患者 1020 名、女性患者 14 名）の血友病 B 患者が確認されている。なお、この調査においては、後天性血液凝固第 IX 因子欠乏症の集計はされていないが、第 VIII 因子欠乏症に関しては、後天性欠乏症の報告は増加傾向にある（計 155 名、2013 年から 14 名増加）。

適切な医学的管理を行うには、血友病の正確な診断が極めて重要である。血友病は、低年齢の小児期における内出血傾向、自然出血（特に関節、筋肉、軟部組織の出血）及び外傷又は手術後の出血過多の既往により診断されることが多い。しかし、確定診断には、患者血液中の凝固因子を測定することにより、FIX の欠乏を示す必要がある（WFH Guidelines, 2012）。

血友病 B は、通常、重症（FIX 活性が基準値の 1%未満）、中等症（FIX 活性が基準値の 1 以上～5%未満）、軽症（FIX 活性が基準値の 5 以上～40%未満）に分類される（WFH Guidelines, 2012）。米国の調査結果では、血友病 B 患者の約 37%は、最も重度の出血症状を伴う重症血友病であることが明らかになった（Katz, 1996）。このような患者では、外傷性及び手術後の出血の他に、頻回の自然出血が認められる。出血エピソードの中には生命を脅かすものがあり、緊急の治療を要する場合がある（WFH Guidelines, 2012）。中等症の患者は、血友病 B 患者全体の 33%を占める。これらの患者では、外傷後に軽度の出血を認めるが、自然出血はほとんどない。軽症の患者は、血友病 B 患者全体の 30%で、出血が認められるのは重大な外傷や手術後に限られる（Katz, 1996）。

本邦では、平成 26 年度血液凝固異常症全国調査において、516 例の血友病 B 患者のうち、重症 268 名（51.9%）、中等症 124 名（24.0%）及び軽症 91 名（17.6%）と報告された。また、64 例の血友病 B 患者を対象とした別の調査でも、重症 56%（36/64）、中等症 26%（16/64）及び軽症 6%（4/64）と報告されている（瀧ら, 2012）。なお、後者の調査では、補充療法を受けていない患者の年間出血回数（平均±標準偏差）が、重症 30.0±17.2 回、中等症 20.3±16.9 回及び軽症 6.6±7.5 回と報告された。

1.5.2.2　現在の一般的な治療法及び問題点

血友病 B に対する治療の主要目的は、出血を予防することである（WFH Guidelines, 2012）。FIX 補充療法を行うことで、FIX レベルが上昇して血液凝固因子の欠乏が一時的に補正され、その結果出血を予防することができる。定期補充療法を行い FIX 活性の「トラフ値」を 1～5%以上に維持することにより、血友病 B 患者の重症度を重症から中等症に、更には軽症にも変えられる可能性がある（White et al., 2001）。つまり、血友病 B の重症度を下げ、後遺症や合併症を予防するために、FIX 活性の「トラフ値」を 1～5%以上に維持することが、FIX 製剤による補充療法の主要目標の 1 つになる。

現在、FIX 製剤として pdFIX 製剤及び rFIX 製剤が承認されており、これらは出血エピソードに対するオンデマンド療法、若しくは患者ごとに設定された投与間隔での定期補充療法に使用される。定期補充療法を実施することにより、自然出血及び外傷性の出血エピソードを含め、出血エピソード数は減少する（WFH Guidelines, 2012）。しかし、pdFIX 製剤、rFIX 製剤の血中半減期は、いずれも約 18 時間であることから、出血エピソードを大幅に減らすためには週 2～3 回の定期補充療法が必要となる。このような頻回の注射が負担となる患者は少なくない。特に低年齢の小児患者では、頻回の定期補充療法には静脈カテーテルの留置が必要な場合があるが、感染に対する措置や、血栓塞栓イベントを最小限に抑えるための適切な管理が必要となる（WFH Guidelines, 2012）。これらの器具に伴うリスク及び感染や血栓症の罹患の恐れから、小児血友病 B 患者に対して適切な治療を提供できない場合がある（Santagostino and Mancuso, 2010）。定期補充療法に使用する FIX 補充製剤の PK プロファイルが改善され、投与間隔を延長できれば、小児患者で静脈カテーテルの留置の必要がなくなる可能性がある。

本邦においても、小児患者に対する推奨治療は、オンデマンド療法から定期補充療法に切り替わりつつある。2～20 歳の患者の約 60～70%が定期補充療法を受けているとされている（嶋, 2013）。

既承認の rFIX 製剤、オルプロリクス®［(rFIX-Fc）バイオジェン・ジャパン株式会社］による定期補充療法は、7 日間に 1 回（50 IU/kg）又は 10 日間に 1 回（100 IU/kg）の投与により FIX 活性のトラフ値 1%以上を維持できるが（Alprolix Prescribing Information, 2014; Powell et al., 2013）、投与間隔を更に延長させつつ FIX 活性のトラフ値を 5%まで引き上げることが、現在でも血友病 B の医学的管理における課題である。rFIX-Fc 50 IU/kg の PK プロファイルは、FIX 活性が 1 %まで低下する平均時間［95%信頼区間（confidence interval：CI）］は 11.2（10.2, 12.4）日であるが、FIX 活性が 3 %に低下する平均時間（95% CI）は 5.8（5.1, 6.6）日である（Powell et al., 2013）。

この臨床における課題にこたえ、CSL ベーリング社は、静脈内投与の頻度を 7～14 日間に 1 回まで減らすことを目的として、本剤を開発した。PK プロファイルが改善された FIX 補充製剤を使用できれば、投与回数が減り（必要な場合は FIX 活性トラフ値を高めて）、定期補充療法により出血のない期間が延長し、周術期ではより高い止血効果が期待できる（Santagostino et al. 2012）。さらに、低年齢の小児では、出血の一次予防のために静脈カテーテルの留置が必要

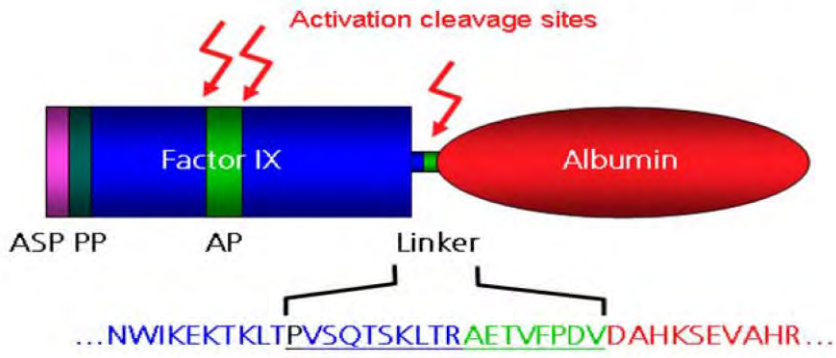
なくなる可能性がある。これらの利点は、患者のコンプライアンスを改善すると同時に、患者及び治療を行う医師による疾患管理を助け、その結果、患者とその家族の QoL が向上すると考えられる。

1.5.3　開発の経緯

1.5.3.1　製剤開発の経緯

本剤の有効成分（アルブトレペナコグ　アルファ）は、遺伝子組換え技術により得られる精製タンパク質であり、遺伝子組換えアルブミンを rFIX に遺伝子融合させることにより生成される。ヒトアルブミン cDNA をヒトの血液凝固第 IX 因子の cDNA に遺伝子融合させることにより、1 つの遺伝子組換えタンパク質として生成させることが可能となり、化学的結合を防ぎ、製品の均一性が保たれる。rFIX 部分は pdFIX の Thr^{148} 対立遺伝子型と同一である。rFIX とアルブミン部分の間の切断部位であるリンカーは、FIX 活性化に関与する[redacted]している。

図 1.5-1 本剤の構造及び構成要素



AP：[redacted]、ASP：アルブミンシグナルペプチド、PP：FIX プロペプチド、rIX-FP：遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子アルブミン融合タンパク質

本剤は 1018 個のアミノ酸残基からなる単鎖糖ペプチドであり、分子量は約 125 kDa である。本剤は、遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣（Chinese hamster ovary：CHO）細胞から、動物由来成分を含まない組成が既知である細胞培地を使用して産生する。

培地での発現後、本剤をクロマトグラフィーにより精製、[redacted]ウイルスを不活化するため、[redacted]の存在下で培養する。この段階で、製造工程中最初の中間体（バルク中間体）が得られる。十分なバルク中間体を融解、プールし、更にクロマトグラフィーにより[redacted]。潜在的なウイルを更に除去するため[redacted]に[redacted]ろ過を実施し、希釈後の最終バルク溶液を最終製品容器であるガラスバイアルに充填する。充填したバイアルを凍結乾燥して製剤とする。

本剤は、アルブトレペナコグ　アルファとして 250IU、500IU、1000IU、2000IU を含有する静脈内注射用の凍結乾燥注射剤である。

製造工程由来不純物（[redacted]、CHO 宿主細胞由来タンパク質、[redacted]）及び目的物質由来不純物（[redacted]、[redacted]）を最小限にするため、クロマトグラフィーによる精製工程が製造工程に含まれる。

製造工程中、細胞培養工程における動物の成分を含まない培地の使用及びウイルス除去／不活化工程を導入により、本剤のウイルス安全性は高いと考えらえる。

臨床開発中、上市時の実生産に合わせた製造工程を構築するため、製造施設及びスケールを変更し、製剤バッチ間を比較した同等性試験結果に基づき変更前後の製剤で同等であることを確認した。それ以降の臨床試験では、実生産スケールの製剤を使用した。

1.5.3.2　非臨床試験の概要

各種動物の血漿を使用した in vitro 試験、血友病 B イヌ及び FIX ノックアウトマウスを用いた in vivo 試験により、本薬の薬力学的作用を検討した。

ラットを用いて呼吸系の安全性薬理試験を実施した。また、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において、循環器系及び中枢神経系に及ぼす影響を評価した。

サル及び血友病 B イヌを用いて本薬の薬物動態試験を実施し、ラットを用いて本薬の生体内分布試験を実施した。ラット及びサルを用いて単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験を実施した。

ウサギを用いて局所刺激性試験を実施し、さらに、ラット及びサルの単回及び反復投与毒性試験において局所刺激性について検討した。

遺伝毒性について評価するため 2 種の in vitro 試験、細菌を用いる復帰突然変異試験、並びに、培養ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験を実施した。

ウサギを用いた Wessler モデルの変法により、本薬の血栓形成性を検討した。

1.5.3.3　臨床試験の概要

本剤の臨床開発プログラムは、成人及び小児の血友病 B 患者（FIX 活性 2%以下）を対象として、本剤の PK プロファイル、安全性及び有効性を検討するよう計画した。臨床開発プログラムには、以下に示す非盲検の 5 試験が含まれる（表 1.5-1）。全ての試験を評価試験とした。

- 2001 試験：血友病 B を有する被験者を対象とした遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子アルブミン融合タンパク質（rIX-FP）の非盲検多施設共同用量漸増安全性・薬物動態試験（完了）
- 2004 試験：血友病 B を有する被験者を対象とした遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子アルブミン融合タンパク質（rIX-FP）の第 I／II 相非盲検多施設共同安全性・有効性試験（完了）。
- 3001 試験：血友病 B 患者を対象とした、遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子アルブミン融合タンパク質（CSL654）の安全性及び有効性を検討する、多施設共同、非盲検、第 II／III 相試験（日本人を含む国際共同治験）（完了）。

- 3002 試験：治療歴のある血友病 B 小児患者を対象とした、遺伝子組換え第 IX 因子アルブミン融合タンパク質（CSL654）の薬物動態、安全性及び有効性を検討する、多施設共同、非盲検、第 III 相試験（完了）
- 3003 試験：血友病 B 患者を対象とした、遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子アルブミン融合タンパク質（CSL654）の安全性及び有効性を検討する第 IIIb 相多施設共同非盲検試験（日本人を含む国際共同治験）（実施中）。

2004、3001、3002 及び 3003 試験のデザインには、外科的 substudy を含めた。

本申請に含めた臨床試験に登録された全被験者が、FIX 補充製剤（rFIX 又は pdFIX）による治療歴を有していること、FIX インヒビター発現の既往がないこと、免疫応答性［ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性被験者の CD4 は 200/ μL 超］であることを確認された。また、試験参加前に被験者が投与を受けていた前治療の FIX 製剤の投与日数（ED）が、150 ED 超（3002 試験の 6 歳未満の被験者は 50 ED 超）であることを選択基準とした。

被験者の年齢は、2004 及び 3001 試験では 12～61 歳、3002 試験では 1～10 歳であった。一般的定義では「小児患者」は 18 歳未満の患者であるが、血友病患者集団においては、小児患者は通常 12 歳未満とされる。血友病患者の大部分は、治療を若年齢で開始する。そのため、小児患者対象の 3002 試験には 12 歳未満の患者を登録した。3001 試験には青年及び成人の患者（12 歳以上）を登録した。

実施中の継続試験（3003 試験）では、リードイン試験である 3001 及び 3002 試験から引き続き参加する被験者、及び本剤の投与を受けたことがなく手術が必要な患者を適格とした。

3001 試験に、22～61 歳の日本人成人男性被験者を計 10 例登録した。このうち 9 例が継続して 3003 試験に参加した。得られた結果について、可能な限り、日本人解析集団と全世界解析集団（日本人被験者を含む）の比較を記述する。ただし、日本人解析集団の症例数が少ないことから、集団間の統計解析は実施しなかった。

下表に日本における承認申請臨床データパッケージを示す (表 1.5-1)。

表 1.5-1 日本における承認申請臨床データパッケージ

治験の相	試験番号 進捗	評価項目	試験デザイン	対象 患者	評価資料/ 参考資料
第 1 相,	2001 終了	安全性、 PK	多施設共同、非盲検、用量漸増 （海外試験）	非日本人	評価資料
第 1 / 2 相	2004 終了	安全性 有効性 PK	多施設共同、非盲検、 （海外試験）	非日本人	評価資料
第 2 / 3 相	3001 終了	安全性 有効性 PK	多施設共同、非盲検（ピボタル）、サブスタディー（周術期） (国際共同治験)	日本人・ 非日本人	評価資料
第 3 相	3002 終了	安全性 有効性 PK	多施設共同、非盲検（ピボタル）、サブスタディー（小児） （海外試験）	非日本人	評価資料
第 3b 相 (継続試験)	3003 実施中	安全性 有効性	多施設共同、非盲検（ピボタル）、サブスタディー、継続試験 (国際共同治験)	日本人・ 非日本人	評価資料

1.5.4　　治験相談等の経緯

国内での試験を開始するに当たり、医薬品医療機器総合機構の対面助言（医薬品[redacted]相談、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）において、以下の意見・助言を受けた。

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

以上の助言を踏まえ、最高用量と投与期間を適切に設定したラット反復投与毒性試験を追加実施し、また治験実施計画書の改訂を行って CSL654_3001 試験を実施し、今般承認申請資料を作成した。

1.5.5　本剤の特長及び有用性

本剤の特徴は以下の通りである。

（1） PK に関する特長

- 本剤は既存の他剤に比し、良好な PK プロファイルが示されている。
  - 標準的な FIX 補充製剤（pdFIX 及び rFIX）と比較して、本剤は $t_{1/2}$ が約 5 倍に延長、CL が 80%低下、回収率（IR）が 30%上昇しており、PK プロファイルの改善が認められた。
  - 日本人集団と全体集団との間で PK において差異は見られなかった。
- 本剤は 25～40IU/kg の週 1 回投与、35～75IU/kg の 14 日毎に 1 回投与で目標のトラフ値 1%を維持可能である。
  - PK、母集団 PK シミュレーション及び臨床試験の結果より、本剤 25～40 IU/kg を週 1 回投与、及び 50～75 IU/kg を 14 日間に 1 回投与することにより、十分（1%以上）なトラフ値が維持された。

（2） 有効性に関する特長

1） 本剤は成人及び小児の血友病 B 患者に対する 7 日～14 日間隔の定期補充療法、出血エピソードの予防及び治療、及び周術期の出血エピソード管理に有効である。

- 急性期出血エピソードに対する、オンデマンド療法において有効性が認められた。
- 本剤週 1 回投与による定期補充療法では、オンデマンド療法と比較して自然出血の年間発現回数（AsBR）の中央値が 100%低下し、年間出血回数（ABR）も低下した。
- 本剤は 25～40IU/kg の週 1 回投与、50～75IU/kg の 14 日毎に 1 回投与の定期補充療法として有効性が認められた。
- 本剤の定期補充療法の全てのレジメン（7、10 及び 14 日間に 1 回の投与）で AsBR の中央値は 0 回であった。
- 14 日間隔の定期補充療法の被験者では、本剤の 1 ヵ月の使用量は従来の FIX 製剤の使用量と比べて約 50%減少した。
- 治療を要した出血エピソードの大多数は本剤の 1 回又は 2 回の投与により止血が得られた。
- 周術期での使用では、評価を実施した全手術において、本剤の止血効果は優又は良と評価された。

2） 小児においても成人と同じ用法・用量で有効性が認められた。

- 本剤の週 1 回定期補充療法での AsBR の中央値は 0 回（出血エピソード/年/被験者）であり、2 つの年齢層（6 歳未満及び 6～12 歳未満の被験者）間で結果に差は認められなかった。

（3） 安全性及び潜在的なリスクに関するまとめ

- 臨床試験において重篤な副作用や死亡はなく、忍容性が良好であった。認められた主な副作用は類薬とほぼ同様であり、管理可能であった。
- 本剤に関連する潜在的なリスクのうち、PTP 患者ではインヒビター、本剤に対する抗体、及び CHO 宿主細胞タンパク質に対する抗体の発現、血栓塞栓症イベント及び重度の過敏症反応を発現した患者はいなかったが、製造販売後にモニターすることとした。なお、データカットオフ後に発生した PUP1 例でインヒビターの産生が報告されている。

（4） 利便性等
- 投与回数が減ることにより、治療へのコンプライアンスの向上が期待される。
- 投与頻度が大きく減少することにより、QoL が改善されることが期待される。
- 長期間にわたり投与回数が減れば、患者、介護者及び医療提供者の疾患管理の負担が低減するとともに、低年齢の小児患者がカテーテルの挿入をせず、定期補充療法を受けることが可能となる。

以上の通り、本剤の有用性及び本剤の治療上の位置づけとして、従来製剤に比べ高い活性値の期間を著しく延長することが可能になり、臨床データでもそれが裏付けられた。これらの特性は個々の患者における個別化診療の選択肢を広げることを可能にする。すなわち、投与スケジュールの自由度が格段に拡大する（例：現時点で最大 2 週間間隔の投与も可能になる）、出血イベント発生率が減少する（高い活性値をより長く維持する）、そして関節症の合併率を減少させる可能性を高める。

前述のとおり、既承認の rFIX が治療に使用されているものの、さらに血中半減期の長い製剤、抗体産生のリスクの低い製剤は依然として求められている。投与回数を減らすことにより治療に対するコンプライアンスを改善することは併発する疾患の発現を遅らせ QoL を改善するために重要であると考えられている。このような薬剤があれば新たな治療の選択肢となりうると考えられる。

臨床開発プログラムの結果から、定期補充療法又はオンデマンド療法、出血エピソードの予防及び治療、並びに周術期における出血管理を目的として本剤を投与することにより、止血効果が得られることが確認された。特に定期補充療法においては、短い半減期の従来の製剤で必要であった頻回投与（頻回の静脈アクセス）を改善し、1 週間から 2 週間に 1 度の投与で十分高く安定した凝固因子活性を保ち、優れた止血管理を可能にすることから、血友病 B の定期補充治療における新たな治療の選択肢となると考えている。これは特に定期補充療法を導入する幼少の患者にとって大きなベネフィットをもたらすと考えられる。

また、個々の患者の生活様式や治療上の要請に応じた治療レジメンの選択肢拡張などの治療の至適化のみならず、低活性値の期間の短縮による出血イベントの減少ならびに身体活動制限

の緩和、中心静脈ライン留置を不要にする可能性など、治療の質を改善することで合併症（関節障害等）の軽減など包括的な臨床的アウトカム及び QoL の改善につながり、血友病 B の患者の止血管理に大きなベネフィットもたらすと考えている（Mahdi、2015）。

1.5.6　効能又は効果、用法及び用量

「予定する効能又は効果、用法及び用量」は以下の通りである。

予定する効能又は効果	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 国際単位を 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 ㎏当たり 75 国際単位を超えないこと。

なお、用法及び用量に関連する使用上の注意として、以下を添付文書（案）に記載した。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉
1. 体重 1 kg 当たり本剤 1 国際単位（IU）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 12 歳以上の患者では 1.3%（1.3 IU/ dL）、12 歳未満では 1%（1 IU/ dL）上昇することが見込まれる。
なお、患者の状態と反応により調整すること。必要量は以下の計算式に基づき算出すること。

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

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。血液凝固第 IX 因子の活性に到達し維持されるようにすること。

急性出血時における投与量設定及び投与間隔の目安

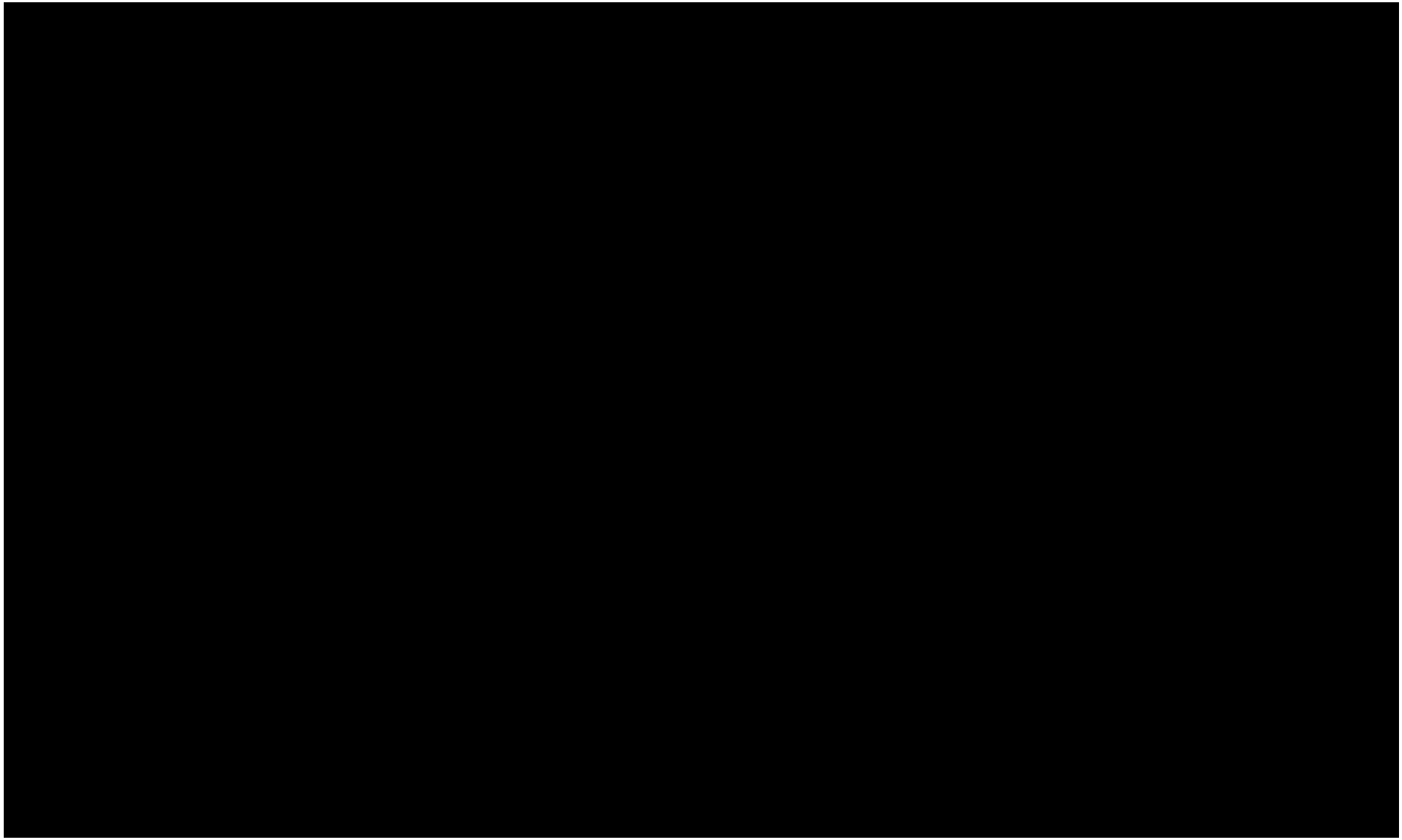
出血の程度	必要な血液凝固第IX因子レベル（%又は国際単位/dL）	投与頻度（時間）又は投与期間（日）
軽度及び中等度 例：関節出血、筋出血、口腔内出血	30～60	通常、単回投与で十分である。さらに出血所見が認められる場合、48～72 時間後に追加投与すること。
重度 例：生命を脅かす出血、腸腰筋を含む深部の筋出血	60～100	初めの週では 48～72 時間ごとに追加投与。出血が停止し、治癒するまで、維持用量を週 1 回投与する。

周術期における投与量設定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（%又は国際単位/dL）	投与頻度（時間）又は投与期間（日）
小手術 （合併症のない抜歯を含む）	50～80	通常、単回投与で十分である。必要に応じ、出血が停止し治癒するまで 48～72 時間後に追加投与を行う。
大手術	初回：60～100	初めの週では 48～72 時間ごとに追加投与。出血が停止し、治癒するまで、維持用量を週 1～2 回投与する。

3. 定期的な投与について、7 日に 1 回の投与から 14 日に 1 回の投与に変更する場合は、直近の出血状況等、患者の状態を考慮して変更の要否を判断すること。[「臨床成績」の項参照]

1.5.7　開発の経緯図



イデルビオン静注用 250
イデルビオン静注用 500
イデルビオン静注用 1000
イデルビオン静注用 2000

1.6　外国における使用状況等に関する資料

CSL ベーリング株式会社

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料.....3
1.6.1　外国における承認状況.....3
1.6.2　EU の添付文書の原文及び和訳.....4
1.6.2.1　Summary of Product Characteristics（原文）.....4
1.6.2.2　Summary of Product Characteristics（和訳）.....51
1.6.3　米国添付文書の原文及び和訳.....67
1.6.3.1　米国添付文書（原文）.....67
1.6.3.2　米国添付文書（和訳）.....92
1.6.4　CCDS の原文.....108

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における承認状況

本剤は、カナダにおいて 2016 年 1 月に、米国において 2016 年 3 月に、また EU において 2016 年 5 月、承認を取得した。

1.6.2　EU の添付文書の原文及び和訳

1.6.2.1　Summary of Product Characteristics（原文）

EU における SPC（原文）を次ページ以降に添付した。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IDELVION 250 IU powder and solvent for solution for injection

IDELVION 500 IU powder and solvent for solution for injection

IDELVION 1000 IU powder and solvent for solution for injection

IDELVION 2000 IU powder and solvent for solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

IDELVION 250 IU powder and solvent for solution for injection
One vial contains nominally 250 IU of recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP), (INN = albutrepenonacog alfa). After reconstitution with 2.5 ml water for injections the solution contains 100 IU/ml of albutrepenonacog alfa.

IDELVION 500 IU powder and solvent for solution for injection
One vial contains nominally 500 IU of recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP), (INN = albutrepenonacog alfa). After reconstitution with 2.5 ml water for injections the solution contains 200 IU/ml of albutrepenonacog alfa.

IDELVION 1000 IU powder and solvent for solution for injection
One vial contains nominally 1000 IU of recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP), (INN = albutrepenonacog alfa). After reconstitution with 2.5 ml water for injections the solution contains 400 IU/ml of albutrepenonacog alfa.

IDELVION 2000 IU powder and solvent for solution for injection
One vial contains nominally 2000 IU of recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP), (INN = albutrepenonacog alfa). After reconstitution with 5 ml water for injections the solution contains 400 IU/ml of albutrepenonacog alfa.

The potency (International Units [IU]) is determined 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 concentrate.

Albutrepenonacog alfa is a purified protein produced by recombinant DNA technology, generated by the genetic fusion of recombinant albumin to recombinant coagulation factor IX. The genetic fusion of the cDNA of human albumin to the cDNA of human coagulation factor IX enables the protein to be produced as a single recombinant protein and assures product homogeneity by avoiding chemical conjugation. The recombinant factor IX portion is identical to the Thr148 allelic form of plasma-derived factor IX. The cleavable linker between the recombinant factor IX and albumin molecules is derived from the endogenous “activation peptide” in native factor IX.

Excipient with known effect:
Up to 25.8 mg (1.13 mmol) sodium per dose (bodyweight 70 kg).
For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder and solvent for solution for injection.
Pale yellow to white powder and clear, colourless solvent for solution for injection.

pH: 6.6 - 7.2

Osmolality:
IDELVION 250 IU powder and solvent for solution for injection
175 – 215 mOsm/kg.

IDELVION 500 IU powder and solvent for solution for injection
260 – 300 mOsm/kg.

IDELVION 1000 IU powder and solvent for solution for injection
260 – 300 mOsm/kg.

IDELVION 2000 IU powder and solvent for solution for injection
260 – 300 mOsm/kg.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia B (congenital factor IX deficiency).

IDELVION can be used for all age groups.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be under the supervision of a physician experienced in the treatment of haemophilia B.

Previously untreated patients
The safety and efficacy of IDELVION in previously untreated patients have not yet been established.

Treatment monitoring
During the course of treatment, appropriate determination of factor IX levels is advised to guide the dose to be administered and the frequency of repeated infusions. Individual patients may vary in their responses to factor IX, demonstrating different half-lives and recoveries. Dose based on bodyweight may require adjustment in underweight or overweight patients. In the case of major surgical interventions in particular, precise monitoring of the substitution therapy by means of coagulation analysis (plasma factor IX activity) is indispensable.

When using an in vitro thromboplastin time (aPTT)-based one stage clotting assay for determining Factor IX activity in patients' blood samples, plasma factor IX activity results can be significantly affected by both the type of aPTT reagent and the reference standard used in the assay. Measurement with a one-stage clotting assay using a kaolin based aPTT reagent or Actin FS aPTT reagent will likely result in an underestimation of activity level. This is of importance particularly when changing the laboratory and/or reagents used in the assay.

Posology
Dose and duration of the substitution therapy depend on the severity of the factor IX deficiency, on the location and extent of the bleeding and on the patient's clinical condition.

The number of units of factor IX administered is expressed in International Units (IU), which are related to the current WHO standard for factor IX products. Factor IX activity in plasma is expressed either as a percentage (relative to normal human plasma) or in International Units (relative to an International Standard for factor IX in plasma).

One International Unit (IU) of factor IX activity is equivalent to that quantity of factor IX in one ml of normal human plasma.

On demand treatment
The calculation of the required dose of factor IX is based on the empirical finding that 1 International Unit (IU) factor IX per kg body weight is expected to increase the circulating level of factor IX by an average of 1.3 IU/dl (1.3 % of normal) in patients ≥ 12 years of age and by 1.0 IU/dl (1.0 % of normal) in patients < 12 years of age. The required dose is determined using the following formulae:

Required dose (IU) = body weight (kg) x desired factor IX rise (% of normal or IU/dl) x {reciprocal of observed recovery (IU/kg per IU/dl)}

Expected factor IX rise (IU/dl or % of normal) = Dose (IU) x Recovery (IU/dl per IU/kg)/body weight (kg)

The amount to be administered and the frequency of administration should always be oriented to the clinical effectiveness in the individual case.

Patients < 12 years of age
For an incremental recovery of 1 IU/dl per 1 IU/kg, the dose is calculated as follows:
Dose (IU) = body weight (kg) x desired factor IX increase (IU/dl) x 1 dl/kg

Example
1. A peak level of 50 % of normal is required in a 20 kg patient with severe haemophilia B. The appropriate dose would be 20 kg x 50 IU/dl x 1 dl/kg = 1000 IUs.

2. A dose of 1000 IUs of IDELVION, administered to a 25 kg patient, should be expected to result in a peak post-injection factor IX increase of 1000 IUs/25 kg x 1.0 (IU/dl per IU/kg) = 40 IU/dl (40 % of normal).

Patients ≥ 12 years of age
For an incremental recovery of 1.3 IU/dl per 1 IU/kg, the dose is calculated as follows:
Dose (IU) = body weight (kg) x desired factor IX increase (IU/dl) x 0.77 dl/kg

Example
3. A peak level of 50 % of normal is required in a 80 kg patient with severe haemophilia B. The appropriate dose would be 80 kg x 50 IU/dl x 0.77 dl/kg = 3080 IUs.

4. A dose of 2000 IUs of IDELVION, administered to a 80 kg patient, should be expected to result in a peak post-injection factor IX increase of 2000 IUs x 1.3 (IU/dl per IU/kg) /80 kg = 32.5 IU/dl (32.5 % of normal).

In the case of the following haemorrhagic events, the factor IX activity should not fall below the given plasma activity level (in % of normal or in IU/dl) in the corresponding period. The following table can be used to guide dosing in bleeding episodes and surgery:

Degree of Haemorrhage / Type of surgical procedure	**Factor IX level required (%) (IU/dl)**	**Frequency of doses (hours) / Duration of therapy (days)**
Haemorrhage Minor or moderate Haemarthrosis, muscle bleeding (except iliopsoas) or oral bleeding	30 - 60	Single dose should be sufficient for majority of bleeds. Maintenance dose after 24 – 72 hours if there is further evidence of bleeding.
Major haemorrhage Life threatening haemorrhages, deep muscle bleeding including iliopsoas	60 - 100	Repeat every 24 – 72 hours for the first week, and then maintenance dose weekly until bleeding stops and healing is achieved.
Minor surgery Including uncomplicated tooth extraction	50 – 80 (initial level)	Single dose may be sufficient for a majority of minor surgeries. If needed, maintenance dose can be provided after 24 – 72 hours until bleeding stops and healing is achieved.
Major surgery	60 - 100 (initial level)	Repeat every 24 – 72 hours for the first week, and then maintenance dose 1 – 2 times per week until bleeding stops and healing is achieved.

Prophylaxis
For long-term prophylaxis against bleeding in patients with severe hemophilia B, the usual doses are 35 to 50 IU/kg once weekly.
Some patients who are well-controlled on a once-weekly regimen might be treated with up to 75 IU/kg on an interval of 10 or 14 days (see section 5.1).

In some cases, especially in younger patients, shorter dosage intervals or higher doses may be necessary.

After a bleeding episode during prophylaxis, patients should maintain their prophylaxis regimen as closely as possible, with 2 doses of IDELVION being administered at least 24 hours apart but longer as deemed suitable for the patient.

Paediatric population
For routine prophylaxis the recommended dose regimen for paediatric subjects is 35 to 50 IU/kg once weekly (see sections 5.1 and 5.2).

Method of administration
Intravenous use.

For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6. The reconstituted preparation should be injected slowly intravenously at a rate comfortable for the patient up to a maximum of 5 ml/min.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance (recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP)) or to any of the excipients listed in section 6.1.

Known allergic reaction to hamster protein.

4.4 Special warnings and precautions for use

Hypersensitivity
Allergic type hypersensitivity reactions are possible with IDELVION. The product contains traces of hamster proteins. If symptoms of hypersensitivity occur, patients should be advised to discontinue use of the medicinal product immediately and contact their physician. Patients should be informed of the early signs of hypersensitivity reactions including hives, generalised urticaria, tightness of the chest, wheezing, hypotension and anaphylaxis. It is suggested that the initial administrations of factor IX should, according to the treating physician's judgment, be performed under medical observation where proper medical care for allergic reactions could be provided.
In case of shock, standard medical treatment for shock should be implemented.

Inhibitors
After repeated treatment with human coagulation factor IX products, patients should be monitored for the development of neutralising antibodies (inhibitors) that should be quantified in Bethesda Units (BU) using appropriate biological testing.

There have been reports in the literature showing a correlation between the occurrence of a factor IX inhibitor and allergic reactions. Therefore, patients experiencing allergic reactions should be evaluated for the presence of an inhibitor. It should be noted that patients with factor IX inhibitors may be at an increased risk of anaphylaxis with subsequent challenge with factor IX.

Because of the risk of allergic reactions with factor IX products, the initial administration of factor IX should, according to the treating physician's judgement, be performed under medical observation where proper medical care for allergic reactions could be provided.

Thromboembolism
Because of the potential risk of thrombotic complications, clinical surveillance for early signs of thrombotic and consumptive coagulopathy should be initiated with appropriate biological testing when administering this product to patients with liver disease, to patients post-operatively, to new-born infants, or to patients at risk of thrombotic phenomena or DIC. In each of these situations, the benefit of treatment with IDELVION should be weighed against the risk of these complications.

Cardiovascular events
In patients with existing cardiovascular risk factors, substitution therapy with FIX may increase the cardiovascular risk.

Catheter-related complications
If a central venous access device (CVAD) is required, risk of CVAD-related complications including local infections, bacteraemia and catheter site thrombosis should be considered.

Paediatric population
The listed warnings and precautions apply both to adults and children.

Elderly
Clinical studies of IDELVION did not include subjects aged 65 and over. It is not known whether they respond differently from younger subjects.

Immune tolerance induction
The safety and efficacy of using IDELVION for immune tolerance induction has not been established.

Sodium content
This medicinal product contains up to 25.8 mg (1.13 mmol) sodium per dose (bodyweight 70 kg) if the maximal dose (15 ml = 6000 IU) is applied. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

Record of use
It is strongly recommended that every time that IDELVION is administered to a patient, the name and batch number of the product are recorded in order to maintain a link between the patient and the batch of the medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interactions of human coagulation factor IX products with other medicinal products have been reported.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Animal reproduction studies have not been conducted with factor IX. Based on the rare occurrence of haemophilia B in women, experience regarding the use of factor IX during pregnancy and breast-feeding is not available.

Therefore, factor IX should be used during pregnancy and lactation only if clearly indicated.

There is no information on the effects of factor IX on fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

IDELVION has no influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
Hypersensitivity or allergic reactions (which may include angioedema, burning and stinging at the infusion site, chills, flushing, generalised urticaria, headache, hives, hypotension, lethargy, nausea, restlessness, tachycardia, tightness of the chest, tingling, vomiting, wheezing) have been observed rarely and may in some cases progress to severe anaphylaxis (including shock). In some cases, these reactions have progressed to severe anaphylaxis, and they have occurred in close temporal association with development of factor IX inhibitors (see also section 4.4). Nephrotic syndrome has been reported following attempted immune tolerance induction in haemophilia B patients with factor IX inhibitors and a history of allergic reaction.

With the use of factor IX products obtained from CHO cells very rarely development of antibodies to hamster protein has been observed.

Patients with haemophilia B may develop neutralising antibodies (inhibitors) to factor IX. If such inhibitors occur, the condition will manifest itself as an insufficient clinical response. In such cases, it is recommended that a specialised haemophilia centre be contacted.
There is a potential risk of thromboembolic episodes following the administration of factor IX products, with a higher risk for low purity preparations. The use of low purity factor IX products has been associated with instances of myocardial infarction, disseminated intravascular coagulation, venous thrombosis and pulmonary embolism. The use of high purity factor IX is rarely associated with such adverse reactions.

Tabulated list of adverse reactions
Four open label clinical studies included 107 subjects with at least one exposure to IDELVION reporting 13 adverse reactions in 7 subjects.

The table presented below is according to the MedDRA system organ classification (SOC and Preferred Term Level).

Frequencies have been evaluated according to the following convention: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data).

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

MedDRA Standard System Organ Class	**Adverse reactions**	**Frequency per patient**
General disorders and administration site conditions	Injection site reactions	Common
Nervous system disorders	Headache	Common
	Dizziness	Uncommon
Immune system disorders	Hypersensitivity	Uncommon
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	Uncommon
	Eczema	Uncommon

Description of selected adverse reactions
One previously untreated patient (PUP) from the ongoing clinical trial reported low-titer inhibitor against factor IX. There are insufficient data to provide information on inhibitor incidence in PUPs.

Paediatric Population
Frequency, type and severity of adverse reactions in children are expected to be similar as in adults.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

No symptoms of overdose with IDELVION have been reported.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antihaemorrhagics: Blood coagulation factor IX.
ATC code: B02BD04

Mechanism of action
IDELVION (INN: albutrepenonacog alfa) is a recombinant coagulation factor IX. Prolongation of the half-life of IDELVION and the enhanced systemic exposure are achieved by fusion with recombinant albumin. Albumin is a natural, inert carrier protein in plasma with a half-life of approximately 20 days. Genetic fusion of recombinant coagulation factor IX with albumin extends the half-life of factor IX (see section 5.2).

IDELVION remains intact in the circulation until factor IX is activated, whereupon albumin is cleaved, releasing activated factor IX (FIXa) when it is needed for coagulation.

Pharmacodynamic effects
Haemophilia B is a sex linked hereditary disorder of blood coagulation due to decreased levels of factor IX and results in profuse bleeding into joints, muscles or internal organs, either spontaneously or as a result of accidental or surgical trauma. By replacement therapy the plasma levels of factor IX is increased, thereby enabling a temporary correction of the factor deficiency and correction of the bleeding tendencies.

Factor IX is activated by factor VII/tissue factor complex in the extrinsic pathway as well as factor XIa in the intrinsic coagulation pathway. Activated factor IX, in combination with activated factor VIII, activates factor X. This results ultimately in the conversion of prothrombin to thrombin. Thrombin then converts fibrinogen into fibrin and a clot can be formed. Factor IX activity is absent or greatly reduced in patients with haemophilia B and substitution therapy may be required.

Clinical efficacy and safety
A phase 1/2 study evaluated the treatment efficacy and prevention of bleeding episodes of rIX-FP in 17 subjects (ages 13-46 years), 13 subjects in the prophylaxis arm received weekly prophylaxis with IDELVION for approximately 11 months, and 4 subjects in the on-demand arm received IDELVION upon occurrence of bleeding events. All 85 bleeding episodes were successfully treated with 1 or 2 doses of IDELVION.

The efficacy of IDELVION has been evaluated in the open-label, uncontrolled part of a phase 2/3 study, in which a total of 63 male, previously treated patients (PTPs) between 12 and 61 years of age received IDELVION either for prophylaxis once every 7-, 10- and/or 14-day intervals and/or for the treatment of bleeding episodes on an on-demand basis. All subjects had severe (FIX level <1%) or moderately severe (FIX level ≤ 2%) haemophilia B. Forty PTPs received IDELVION for prophylaxis.

Subjects who received prophylactic treatment started with 35-50 IU/kg once weekly. A subgroup of patients switched to extended treatment intervals (every 10 or 14 days) with a recommended dose of 75 IU/kg and individual adjustments. 21 PTPs remained on the extended 14 day prophylaxis interval for additional treatment duration of 98 to 575 (median 386) days. From those subjects, 8 (38%) experienced at least one bleeding during the 14 day-prophylaxis, while they had no bleeding events during once weekly prophylaxis. Median Annualised Bleeding Rate (ABR) on 7 day prophylaxis with IDELVION for all bleeds was 0.0 (range 0-6) and on 14 day-prophylaxis it was 1.08 (range 0-9.1). Currently available information support extension of treatment intervals for some patients though potentially associated with an increased risk for bleeding compared to a once weekly regimen.
Of note, ABR is not comparable between different factor concentrates and between different clinical studies.

Prophylaxis and control of bleeding in PTPs below 12 years
The efficacy of IDELVION has been evaluated in a phase 3 study, in which a total of 27 male PTPs between 1 and 10 years (median age 6.0 years) with 12 patients < 6 years, received IDELVION for prophylaxis and control of bleeding episodes. All 27 subjects received weekly prophylaxis treatment with IDELVION for a mean time on study of 13.1 months (9, 18 months).

Of the 106 bleeding episodes, the majority (94; 88.7%) was treated with single injection, 103; 97.2% were treated with 1-2 injections. Haemostatic efficacy at resolution of a bleed was rated excellent or good in 96% of all treated bleeding episodes.

Clinical studies investigating safety and efficacy of longer treatment intervals than once weekly are ongoing.

Perioperative management
The safety and efficacy in the perioperative setting was evaluated in two pivotal Phase 3 studies (Study 3001 and 3002) and the on-going Phase 3 safety extension study (Study 3003). The per-protocol efficacy analysis includes 15 surgeries performed in 12 patients between 8 and 51 years of age undergoing major or minor surgical, dental or other surgical invasive procedures. IDELVION was administered by bolus injection.

Haemostasis was maintained throughout the study duration.

Paediatric population
The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with IDELVION in previously untreated patients in the treatment and prophylaxis of bleeding in haemophilia B (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Adult population
The pharmacokinetics (PK) of IDELVION were evaluated following an intravenous injection of a single dose of 25, 50 and 75 IU/kg. The PK parameters following a single injection of 50 IU/kg IDELVION (see table below) were based on plasma factor IX activity measured by the one-stage clotting assay. The mean factor IX activity at day 7 and day 14 was 13.76% and 6.10%, respectively, after a single dose of 50 IU/kg IDELVION. Repeat PK assessment for up to 30 weeks demonstrated a stable pharmacokinetic profile and incremental recovery was consistent over time.
Trough levels of 5-10% have been observed in clinical trials for achieving bleeding control while on prophylaxis. PK simulations suggest the time to reach 5% plasma FIX activity following a single injection of 50 IU/kg IDELVION to be 12.5 days for adults.

Pharmacokinetic Parameters for subjects with severe haemophilia (Median (min, max)) following a single injection of 50 IU/kg IDELVION

PK Parameters	**IDELVION (50 (IU/kg)) (N=22)**
IR (IU/dl)/(IU/kg)	1.18 (0.86, 1.86)
C_{max} (IU/dl)	62.7 (40.5, 87.0)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h*IU/dl)	6638 (2810, 9921)
Elimination $t_{1/2}$ (h)	95.3 (51.5, 135.7)
CL (ml/h/kg)	0.875 (0.748, 1.294)

IR = incremental recovery; AUC = area under the factor IX activity time curve; CL = body weight adjusted clearance; Elimination $t_{1/2}$ = Elimination half-life

Paediatric population
Pharmacokinetic (PK) parameters of IDELVION were evaluated in adolescents (12 to <18 years of age) and children (1 to <12 years of age) following an intravenous injection of a single dose of 50 IU/kg. PK parameters (presented below) were estimated based on the plasma factor IX activity over time profile measured by the one-stage clotting assay.

Comparison of Pharmacokinetic Parameters of IDELVION by Age Category (Median (min, max)) Following a Single Injection of 50 IU/kg IDELVION

PK Parameters	1 to <6 years (N=12)	6 to <12 years (N=15)	12 to <18 years (N=8)
IR (IU/dl)/(IU/kg)	0.968 (0.660, 1.280)	1.07 (0.70, 1.47)	1.11 (0.84, 1.61)
C_{max} (IU/dl)	48.2 (33.0, 64.0)	50.5 (34.9, 73.6)	55.3 (40.5, 80.3)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h*IU/dl)	4301 (2900, 8263)	4663 (3212, 7720)	4804 (2810, 9595)
Elimination $t_{1/2}$ (h)	86.2 (72.6, 105.8)	89.0 (62.1, 123.0)	88.8 (51.5, 130.0)
CL[a] (ml/h/kg	1.16 (0.61, 1.72)	1.07 (0.65, 1.56)	1.04 (0.52, 1.67)

[a] = estimated time to median factor IX activity above the pre-specified %

IR = incremental recovery; AUC = area under the factor IX activity time curve; CL = body weight adjusted clearance; Elimination $t_{1/2}$ = Elimination half-life

Trough levels of 5-10% have been observed in clinical trials for achieving bleeding control while on prophylaxis. PK simulations suggest the time to reach 5% plasma FIX activity following a single injection of 50 IU/kg IDELVION to be 7 days for 1-<6years, 9 days for 6-<12 years and 11 days for 12-<18 years of age).

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, single and repeat dose toxicity, genotoxicity, thrombogenicity and local tolerability.

No investigations on carcinogenicity and reproductive toxicology have been conducted.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Powder:
Tri-sodium citrate dihydrate, Polysorbate 80, Mannitol, Sucrose, HCl (for pH adjustment).

Solvent:
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products, diluents or solvents except those mentioned in section 6.1.

6.3 Shelf life

IDELVION 250 IU powder and solvent for solution for injection
2 years

IDELVION 500 IU powder and solvent for solution for injection
2 years

IDELVION 1000 IU powder and solvent for solution for injection
3 years

IDELVION 2000 IU powder and solvent for solution for injection
3 years

After reconstitution the chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 8 hours at 2-25 °C). From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are in the responsibility of the user.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25 °C.

Do not freeze. Keep vials in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

IDELVION 250 IU powder and solvent for solution for injection
Powder (250 IU) in a 6 ml vial (type I glass), with a stopper (rubber) a disc (plastic) and a cap (aluminium).
2.5 ml of solvent in a vial (type I glass), with a stopper (rubber) a disc (plastic) and a cap (aluminium).

IDELVION 500 IU powder and solvent for solution for injection
Powder (500 IU) in a 6 ml vial (type I glass), with a stopper (rubber) a disc (plastic) and a cap (aluminium).
2.5 ml of solvent in a vial (type I glass), with a stopper (rubber) a disc (plastic) and a cap (aluminium).

IDELVION 1000 IU powder and solvent for solution for injection
Powder (1000 IU) in a 6 ml vial (type I glass), with a stopper (rubber) a disc (plastic) and a cap (aluminium).
2.5 ml of solvent in a vial (type I glass), with a stopper (rubber) a disc (plastic) and a cap (aluminium).

IDELVION 2000 IU powder and solvent for solution for injection
Powder (2000 IU) in a 10 ml vial (type I glass), with a stopper (rubber) a disc (plastic) and a cap (aluminium).
5 ml of solvent in a vial (type I glass), with a stopper (rubber) a disc (plastic) and a cap (aluminium).

Presentation.
Each pack contains:

IDELVION 250 IU powder and solvent for solution for injection:
1 vial with powder
1 vial with 2.5 ml water for injections
One device pack containing:
1 filter transfer device 20/20
1 disposable 5 ml syringe
1 venipuncture set
2 alcohol swabs
1 non-sterile plaster

IDELVION 500 IU powder and solvent for solution for injection
1 vial with powder
1 vial with 2.5 ml water for injections
One device pack containing:

1 filter transfer device 20/20
1 disposable 5 ml syringe
1 venipuncture set
2 alcohol swabs
1 non-sterile plaster

IDELVION 1000 IU powder and solvent for solution for injection
1 vial with powder
1 vial with 2.5 ml water for injections
One device pack containing:
1 filter transfer device 20/20
1 disposable 5 ml syringe
1 venipuncture set
2 alcohol swabs
1 non-sterile plaster

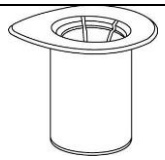
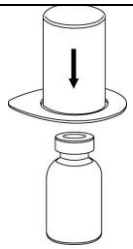
IDELVION 2000 IU powder and solvent for solution for injection
1 vial with powder
1 vial with 5 ml water for injections
One device pack containing:
1 filter transfer device 20/20
1 disposable 10 ml syringe
1 venipuncture set
2 alcohol swabs
1 non-sterile plaster

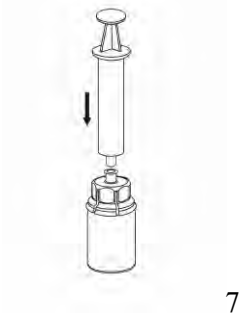
Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

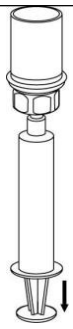
General instructions
- The reconstituted solution should be clear or slightly opalescent, yellow to colourless. After filtering/withdrawal (see below) the reconstituted product should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration.
- Do not use solutions that are cloudy or have deposits.
- Reconstitution and withdrawal must be carried out under aseptic conditions.

Reconstitution
Bring the solvent to room temperature (below 25 °C). Ensure product and solvent vial flip caps are removed and the stoppers are treated with an antiseptic solution and allowed to dry prior to opening the Mix2Vial (device pack).

 1	1. Open the Mix2Vial by peeling off the lid. Do **not** remove the Mix2Vial from the blister package!
 2	2. Place the **solvent vial** on an even, clean surface and hold the vial tight. Take the Mix2Vial together with the blister package and push the spike of the **blue** adapter end **straight down** through the solvent vial stopper.

 3	3. Carefully remove the blister package from the Mix2Vial set by holding at the rim, and pulling **vertically** upwards. Make sure that you only pull away the blister package and not the Mix2Vial set.
 4	4. Place the **powder vial** on an even and firm surface. Invert the solvent vial with the Mix2Vial set attached and push the spike of the **transparent** adapter end **straight down** through the product vial stopper. The solvent will automatically flow into the product vial.
 5	5. With one hand grasp the powder-side of the Mix2Vial set and with the other hand grasp the solvent-side and unscrew the set carefully counterclockwise into two pieces. Discard the solvent vial with the blue Mix2Vial adapter attached.
 6	6. Gently swirl the product vial with the transparent adapter attached until the substance is fully dissolved. Do not shake.
 7	7. Draw air into an empty, sterile syringe. While the product vial is upright, connect the syringe to the Mix2Vial's Luer Lock fitting by screwing clockwise. Inject air into the product vial.

Withdrawal and application

 8	8. While keeping the syringe plunger pressed, turn the system upside down and draw the solution into the syringe by pulling the plunger back slowly.

 9	9. Now that the solution has been transferred into the syringe, firmly hold on to the barrel of the syringe (keeping the syringe plunger facing down) and disconnect the transparent Mix2Vial adapter from the syringe by unscrewing counterclockwise.

For injection of IDELVION, only the provided administration sets should be used because treatment failure can occur as a consequence of factor IX adsorption to the internal surface of some injection equipment.

Care should be taken that no blood enters the syringe filled with product, as there is a risk that the blood could coagulate in the syringe and fibrin clots could therefore be administered to the patient.

The IDELVION solution must not be diluted.

The reconstituted solution should be administered by slow intravenous injection. The rate of administration should be determined by the patient's comfort level, up to a maximum of 5 ml/min.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany

8. MARKETING AUTHORIZATION NUMBER(S)

EU/1/16/1095/001
EU/1/16/1095/002
EU/1/16/1095/003
EU/1/16/1095/004

9. DATE OF FIRST AUTHORIZATION/RENEWAL OF THE AUTHORIZATION

Date of first authorisation: 11 May 2016

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

03/2016

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu

ANNEX II

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring Strasse 76
35041 Marburg
Germany

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring Strasse 76
35041 Marburg
Germany

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING
Carton 250 IU

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IDELVION 250 IU
powder and solvent for solution for injection
Albutrepenonacog alfa

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Albutrepenonacog alfa 250 IU

3. LIST OF EXCIPIENTS

Other ingredients: Tri-sodium citrate dihydrate, Polysorbate 80, Mannitol, Sucrose, HCl

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

powder and solvent for solution for injection
1 vial with powder: 250 IU albutrepenonacog alfa (100 IU/ml after reconstitution)
1 vial with 2.5 ml water for injections
One device pack containing:
1 filter transfer device 20/20
1 disposable 5 ml syringe
1 venipuncture set
2 alcohol swabs
1 non-sterile plaster

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
For intravenous use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 25 °C. Do not freeze.
Keep the vials in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1095/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

IDELVION 250 IU

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS
Powder vial 250 IU

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

IDELVION 250 IU powder for solution for injection
Albutrepenonacog alfa
For intravenous use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

6. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS
Solvent vial label 2.5 ml

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Water for injections

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

2.5 ml

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING
Carton 500 IU

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IDELVION 500 IU
powder and solvent for solution for injection
Albutrepenonacog alfa

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Albutrepenonacog alfa 500 IU

3. LIST OF EXCIPIENTS

Other ingredients: Tri-sodium citrate dihydrate, Polysorbate 80, Mannitol, Sucrose, HCl

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

powder and solvent for solution for injection
1 vial with powder: 500 IU albutrepenonacog alfa (200 IU/ml after reconstitution)
1 vial with 2.5 ml water for injections
One device pack containing:
1 filter transfer device 20/20
1 disposable 5 ml syringe
1 venipuncture set
2 alcohol swabs
1 non-sterile plaster

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
For intravenous use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 25 °C. Do not freeze.
Keep the vials in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1095/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

IDELVION 500 IU

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS
Powder vial 500 IU

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

IDELVION 500 IU powder for solution for injection
Albutrepenonacog alfa
For intravenous use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

6. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS
Solvent vial label 2.5 ml

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Water for injections

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

2.5 ml

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING
Carton 1000 IU

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IDELVION 1000 IU
powder and solvent for solution for injection
Albutrepenonacog alfa

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Albutrepenonacog alfa 1000 IU

3. LIST OF EXCIPIENTS

Other ingredients: Tri-sodium citrate dihydrate, Polysorbate 80, Mannitol, Sucrose, HCl

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

powder and solvent for solution for injection
1 vial with powder: 1000 IU albutrepenonacog alfa (400 IU/ml after reconstitution)
1 vial with 2.5 ml water for injections
One device pack containing:
1 filter transfer device 20/20
1 disposable 5 ml syringe
1 venipuncture set
2 alcohol swabs
1 non-sterile plaster

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
For intravenous use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 25 °C. Do not freeze.
Keep the vials in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1095/003

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

IDELVION 1000 IU

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS
Powder vial 1000 IU

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

IDELVION 1000 IU powder for solution for injection
Albutrepenonacog alfa
For intravenous use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

6. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS
Solvent vial label 2.5 ml

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Water for injections

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

2.5 ml

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING
Carton 2000 IU

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IDELVION 2000 IU
powder and solvent for solution for injection
Albutrepenonacog alfa

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Albutrepenonacog alfa 2000 IU

3. LIST OF EXCIPIENTS

Other ingredients: Tri-sodium citrate dihydrate, Polysorbate 80, Mannitol, Sucrose, HCl

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

powder and solvent for solution for injection
1 vial with powder: 2000 IU albutrepenonacog alfa (400 IU/ml after reconstitution)
1 vial with 5 ml water for injections
One device pack containing:
1 filter transfer device 20/20
1 disposable 10 ml syringe
1 venipuncture set
2 alcohol swabs
1 non-sterile plaster

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
For intravenous use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 25 °C. Do not freeze.
Keep the vials in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1095/004

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

IDELVION 2000 IU

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS
Powder vial 2000 IU

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

IDELVION 2000 IU powder for solution for injection
Albutrepenonacog alfa
For intravenous use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

6. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS
Solvent vial label 5 ml

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Water for injections

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

5 ml

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package Leaflet: Information for the user

IDELVION 250 IU powder and solvent for solution for injection
IDELVION 500 IU powder and solvent for solution for injection
IDELVION 1000 IU powder and solvent for solution for injection
IDELVION 2000 IU powder and solvent for solution for injection
Albutrepenonacog alfa

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet:

1. What IDELVION is and what it is used for
2. What you need to know before you use IDELVION
3. How to use IDELVION
4. Possible side effects
5. How to store IDELVION
6. Contents of the pack and other information

1. What IDELVION is and what it is used for

What is IDELVION?

IDELVION is a haemophilia medicine that replaces a natural blood clotting (coagulation) factor IX. The active substance in IDELVION is albutrepenonacog alfa (recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP)).

Factor IX is involved in blood clotting. Patients with haemophilia B have a lack of this factor which means that their blood does not clot as quickly as it should so there is an increased tendency to bleed. IDELVION works by replacing factor IX in haemophilia B patients to enable their blood to clot.

What is IDELVION used for?

IDELVION is used to prevent or to halt bleeding caused by the lack of factor IX in patients of all age groups with haemophilia B (also called congenital factor IX deficiency or Christmas disease).

2. What you need to know before you use IDELVION

Do not use IDELVION
- If you are allergic to the active ingredient (albutrepenonacog alfa) or any of the other ingredients (listed in section 6).
- If you are allergic to hamster proteins.

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse before using IDELVION.

- Allergic (hypersensitivity) reactions are possible. The product contains traces of hamster proteins (see also "Do not use IDELVION"). **If symptoms of allergic reactions occur, you should stop using the medicine immediately and contact your doctor. Your doctor should inform you of the early signs of hypersensitivity reactions.** These include hives, generalised skin rash, tightness of the chest, wheezing, low blood pressure (hypotension), and anaphylaxis (a serious allergic reaction that causes severe difficulty in breathing, or dizziness).
- Because of the risk of allergic reactions with factor IX, your initial administration of IDELVION should be performed under medical observation where proper medical care for allergic reactions can be provided.
- The formation of **inhibitors** (neutralising antibodies) is a known complication that can occur during treatment, which stops the treatment working properly. If your bleeding is not being controlled with IDELVION, tell your doctor immediately. You should be monitored carefully for the development of inhibitors.
- If you suffer from liver or cardiac disease or if you have recently had major surgery, please inform your doctor, as there is an increased risk for blood clotting (coagulation) complications.
- If you need a central venous access device (CVAD for injection of IDELVION), the risk of complications including local infections, bacteria in the blood (bacteremia) and the formation of a blood clot in the blood vessel (thrombosis) where the catheter is inserted should be considered by your doctor.

Record of use
It is strongly recommended that every time IDELVION is given, the date of administration, the batch number and the injected volume is recorded in the treatment diary.

Other medicines and IDELVION
- Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Pregnancy and breast-feeding
- If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.
- During pregnancy and breast-feeding, IDELVION should be given only if it is clearly needed.

Driving and using machines
IDELVION does not effect your ability to drive and use machines.

IDELVION contains sodium
IDELVION contains up to 25.8 mg (1.13 mmol) sodium per dose (bodyweight 70 kg) if the maximal dose (15 ml = 6000 IU) is applied. Please take this into account if you are on a controlled sodium diet.

3. How to use IDELVION

Your treatment should be started and monitored by a doctor who is experienced in the treatment of blood clotting disorders.

Dose

Your doctor will calculate the dose of IDELVION you need. The amount of IDELVION you need to take and the duration of treatment depend on:
- the severity of your disease
- the site and intensity of the bleeding

- your clinical condition and response
- your body weight

Follow the directions given to you by your doctor.

If you use more IDELVION than you should
Please contact your doctor immediately if you inject more IDELVION than your doctor recommends.

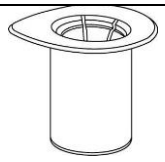
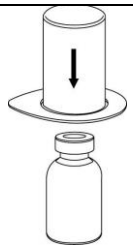
If you stop using IDELVION
Do not stop using IDELVION without consulting your doctor.

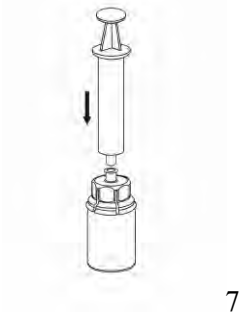
Reconstitution and application

General Instructions
- The powder must be mixed with the solvent (liquid) and withdrawn from the vial under aseptic conditions.
- IDELVION must not be mixed with other medicines or solvents except those mentioned in section 6.
- The solution should be clear or slightly opalescent, yellow to colourless, i.e. it might be sparkling when held up to the light but must not contain any obvious particles. After filtering or withdrawal (see below) the solution should be checked by eye, before it is used. Do not use the solution if it is cloudy or if it contains flakes or particles.
- Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements and as instructed by your doctor.

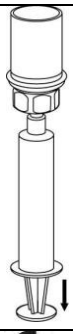
Reconstitution
Without opening the vials, warm the IDELVION powder and the liquid to room or body temperature. This can be done either by leaving the vials at room temperature for about an hour, or by holding them in your hands for a few minutes.
DO NOT expose the vials to direct heat. The vials must not be heated above body temperature (37 °C).

Carefully remove the protective caps from the vials, and clean the exposed rubber stoppers with an alcohol swab. Allow the vials to dry before opening the Mix2Vial (device pack), then follow the instructions given below.

 1	1. Open the Mix2Vial by peeling off the lid. Do **not** remove the Mix2Vial from the blister package!
 2	2. Place the **solvent vial** on an even, clean surface and hold the vial tight. Take the Mix2Vial together with the blister package and push the spike of the **blue** adapter end **straight down** through the solvent vial stopper.
 3	3. Carefully remove the blister package from the Mix2Vial set by holding at the rim, and pulling **vertically** upwards. Make sure that you only pull away the blister package and not the Mix2Vial set.

 4	4. Place the **powder vial** on an even and firm surface. Invert the solvent vial with the Mix2Vial set attached and push the spike of the **transparent** adapter end **straight down** through the product vial stopper. The solvent will automatically flow into the product vial.
 5	5. With one hand grasp the powder-side of the Mix2Vial set and with the other hand grasp the solvent-side and unscrew the set carefully counterclockwise into two pieces. Discard the solvent vial with the blue Mix2Vial adapter attached.
 6	6. Gently swirl the product vial with the transparent adapter attached until the substance is fully dissolved. Do not shake.
 7	7. Draw air into an empty, sterile syringe. While the product vial is upright, connect the syringe to the Mix2Vial's Luer Lock fitting by screwing clockwise. Inject air into the product vial.

Withdrawal and Application

 8	8. While keeping the syringe plunger pressed, turn the system upside down and draw the solution into the syringe by pulling the plunger back slowly.
 9	9. Now that the solution has been transferred into the syringe, firmly hold on to the barrel of the syringe (keeping the syringe plunger facing down) and disconnect the transparent Mix2Vial adapter from the syringe by unscrewing counterclockwise.

Use the venipuncture kit supplied with the product, insert the needle into a vein. Let blood flow back to the end of the tube. Attach the syringe to the threaded, locking end of the venipuncture kit. **Inject**

the reconstituted solution slowly (as comfortable for you, up to a maximum of 5 ml/min) into the vein following the instructions given to you by your doctor. Take care not to get any blood in the syringe containing the product.

Check yourself for any side effects that might happen straight away. If you have any side effects that might be related to the administration of IDELVION, the injection should be stopped (see also sections 2 and 4).

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Please contact your doctor immediately:
- **if you notice symptoms of allergic reactions (see below)**
- **if you notice that the medicine stops working properly**

The following side effects have been observed with factor IX medicines:
- Allergic-type hypersensitivity reactions are possible and may include the following symptoms: hives, skin rashes (generalised urticaria), tightness of the chest, wheezing, low blood pressure (hypotension) and anaphylaxis (a serious reaction that causes severe difficulty in breathing or dizziness). If this happens, you should stop using the medicine immediately and contact your doctor.
- Inhibitors: the medicine stops working properly (continuous bleeding). You may develop an inhibitor (neutralising antibody) to factor IX, in which case factor IX will not work properly any more. If this happens, you should stop using the medicine immediately and contact your doctor.

The following side effects have been observed with IDELVION **commonly** (may affect up to 1 in 10 people):
- Headache
- Injection site reactions

The following side effects occurred **uncommonly** (may affect up to 1 in 100 people):
- Dizziness
- Allergic reactions (Hypersensitivity)
- Rash
- Eczema

- **Side effects in children and adolescents**

Side effects in children are expected to be the same as in adults.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store IDELVION

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date, which is stated on the label and carton.
- Do not store above 25 °C.
- Do not freeze.

- Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.
- The reconstituted product should preferably be used immediately.
- If the reconstituted product is not administered immediately, storage times and conditions prior to use are in the responsibility of the user.

6. Contents of the pack and other information

What IDELVION contains

The active substance is:
250 IU per vial; after reconstitution with 2.5 ml of water for injections the solution contains 100 IU/ml of albutrepenonacog alfa.
500 IU per vial; after reconstitution with 2.5 ml of water for injections the solution contains 200 IU/ml of albutrepenonacog alfa.
1000 IU per vial; after reconstitution with 2.5 ml of water for injections the solution contains 400 IU/ml of albutrepenonacog alfa.
2000 IU per vial; after reconstitution with 5 ml of water for injections the solution contains 400 IU/ml of albutrepenonacog alfa.

The other ingredients are:
Tri-sodium citrate dihydrate, polysorbate 80, mannitol, sucrose, and HCl (for pH adjustment)
See last paragraph of section 2.
Solvent: Water for injections

What IDELVION looks like and contents of the pack

IDELVION is presented as a pale yellow to white powder and is supplied with water for injections as solvent.
The reconstituted solution should be clear to slightly opalescent, yellow to colourless i.e. it might sparkle when held up to the light but must not contain any obvious particles.

Presentation
One pack with 250, 500 or 1000 IU containing:
1 vial with powder
1 vial with 2.5 ml water for injections
One device pack containing:
1 filter transfer device 20/20
1 disposable 5 ml syringe
1 venipuncture set
2 alcohol swabs
1 non-sterile plaster

One pack with 2000 IU containing:
1 vial with powder
1 vial with 5 ml water for injections
One device pack containing:
1 filter transfer device 20/20
1 disposable 10 ml syringe
1 venipuncture set
2 alcohol swabs
1 non-sterile plaster

Marketing Authorization Holder and Manufacturer

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Straße 76
35041 Marburg
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 16 38 80 80

България
Новимед ООД
Тел: +359 2 850 8617

Česká republika
CSL Behring s.r.o.
Tel: + 420 702 137 233

Danmark
CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Deutschland
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Eesti
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Ελλάδα
CSL Behring ΜΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

España
CSL Behring S.A.
Tel: +34 933 67 1870

France
CSL Behring S.A.
Tél: + 33 –(0)-1 53 58 54 00

Hrvatska
PharmaSwiss d.o.o.
Tel: +385 (1) 631-1833

Ireland
CSL Behring UK Ltd.
Tel: +44 1444 447405

Lietuva
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Luxembourg/Luxemburg
CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 16 38 80 80

Magyarország
CSL Behring Kft.
Tel.: +36 1 213 4290

Malta
AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Nederland
CSL Behring BV
Tel: + 31 85 111 96 00

Norge
CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich
CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

Polska
CSL Behring Sp.z o.o.
Tel: +48 22 213 22 65

Portugal
CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România
Prisum International Trading srl
Tel: +40 21 322 0171

Slovenija
MediSanus d.o.o.
Tel: +386 1 25 71 496

Ísland
CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia
CSL Behring S.p.A.
Tel: +39 02 34964 200

Κύπρος
ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ ΛΤΔ
Τηλ: +357 22677038

Latvija
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Slovenská republika
CSL Behring s.r.o.
Tel: + 421 911 653 862

Suomi/Finland
CSL Behring AB
Puh/Tel: +46 8 544 966 70

Sverige
CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

United Kingdom
CSL Behring UK Ltd.
Tel: +44 1444 447405

This leaflet was last revised in 03/2016.

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

The following information is intended for healthcare professionals only:

Posology
Dose and duration of the substitution therapy depend on the severity of the factor IX deficiency, on the location and extent of the bleeding and on the patient's clinical condition.

The number of units of factor IX administered is expressed in International Units (IU), which are related to the current WHO standard for factor IX products. Factor IX activity in plasma is expressed either as a percentage (relative to normal human plasma) or in International Units (relative to an International Standard for factor IX in plasma).

One International Unit (IU) of factor IX activity is equivalent to that quantity of factor IX in one ml of normal human plasma.

On demand treatment
The calculation of the required dose of factor IX is based on the empirical finding that 1 International Unit (IU) factor IX per kg body weight is expected to increase the circulating level of factor IX by an average of 1.3 IU/dl (1.3 % of normal) in patients ≥ 12 years of age and by 1.0 IU/dl (1.0 % of normal) in patients < 12 years of age. The required dose is determined using the following formulae:

Required dose (IU) = body weight (kg) x desired factor IX rise (% of normal or IU/dl) x {reciprocal of observed recovery (IU/kg per IU/dl)}

Expected factor IX rise (IU/dl or % of normal) = Dose (IU) x Recovery (IU/dl per IU/kg)/body weight (kg)

The amount to be administered and the frequency of administration should always be oriented to the clinical effectiveness in the individual case.

Patients < 12 years of age
For an incremental recovery of 1 IU/dl per 1 IU/kg, the dose is calculated as follows:
Dose (IU) = body weight (kg) x desired factor IX increase (IU/dl) x 1 dl/kg

Example
1. A peak level of 50 % of normal is required in a 20 kg patient with severe haemophilia B. The appropriate dose would be 20 kg x 50 IU/dl x 1 dl/kg = 1000 IUs.

2. A dose of 1000 IUs of IDELVION, administered to a 25 kg patient, should be expected to result in a peak post-injection factor IX increase of 1000 IUs/25 kg x 1.0 (IU/dl per IU/kg) = 40 IU/dl (40 % of normal).

Patients ≥ 12 years of age
For an incremental recovery of 1.3 IU/dl per 1 IU/kg, the dose is calculated as follows:
Dose (IU) = body weight (kg) x desired factor IX increase (IU/dl) x 0.77 dl/kg

Example
3. A peak level of 50 % of normal is required in a 80 kg patient with severe haemophilia B. The appropriate dose would be 80 kg x 50 IU/dl x 0.77 dl/kg = 3080 IUs.

4. A dose of 2000 IUs of IDELVION, administered to a 80 kg patient, should be expected to result in a peak post-injection factor IX increase of 2000 IUs x 1.3 (IU/dl per IU/kg) /80 kg = 32.5 IU/dl (32.5 % of normal).

In the case of the following haemorrhagic events, the factor IX activity should not fall below the given plasma activity level (in % of normal or in IU/dl) in the corresponding period. The following table can be used to guide dosing in bleeding episodes and surgery:

Degree of Haemorrhage / Type of surgical procedure	**Factor IX level required (%) (IU/dl)**	**Frequency of doses (hours) / Duration of therapy (days)**
Haemorrhage Minor or moderate Haemarthrosis, muscle bleeding (except iliopsoas) or oral bleeding	30 - 60	Single dose should be sufficient for majority of bleeds. Maintenance dose after 24 – 72 hours if there is further evidence of bleeding.
Major haemorrhage Life threatening haemorrhages, deep muscle bleeding including iliopsoas	60 - 100	Repeat every 24 – 72 hours for the first week, and then maintenance dose weekly until bleeding stops and healing is achieved.
Minor surgery Including uncomplicated tooth extraction	50 – 80 (initial level)	Single dose may be sufficient for a majority of minor surgeries. If needed, maintenance dose can be provided after 24 – 72 hours until bleeding stops and healing is achieved.
Major surgery	60 - 100 (initial level)	Repeat every 24 – 72 hours for the first week, and then maintenance dose 1 – 2 times per week until bleeding stops and healing is achieved.

Prophylaxis
For long-term prophylaxis against bleeding in patients with severe hemophilia B, the usual doses are 35 to 50 IU/kg once weekly.

Some patients who are well-controlled on a once-weekly regimen might be treated with up to 75 IU/kg on an interval of 10 or 14 days.

In some cases, especially in younger patients, shorter dosage intervals or higher doses may be necessary.

After a bleeding episode during prophylaxis, patients should maintain their prophylaxis regimen as closely as possible, with 2 doses of IDELVION being administered at least 24 hours apart but longer as deemed suitable for the patient.

Paediatric population
For routine prophylaxis the recommended dose regimen for paediatric subjects is 35 to 50 IU/kg once weekly.

Special warnings and precautions for use

Inhibitors
After repeated treatment with human coagulation factor IX products, patients should be monitored for the development of neutralising antibodies (inhibitors) that should be quantified in Bethesda Units (BU) using appropriate biological testing.

There have been reports in the literature showing a correlation between the occurrence of a factor IX inhibitor and allergic reactions. Therefore, patients experiencing allergic reactions should be evaluated for the presence of an inhibitor. It should be noted that patients with factor IX inhibitors may be at an increased risk of anaphylaxis with subsequent challenge with factor IX.

Treatment monitoring
During the course of treatment, appropriate determination of factor IX levels is advised to guide the dose to be administered and the frequency of repeated infusions. Individual patients may vary in their responses to factor IX, demonstrating different half-lives and recoveries. Dose based on bodyweight may require adjustment in underweight or overweight patients. In the case of major surgical interventions in particular, precise monitoring of the substitution therapy by means of coagulation analysis (plasma factor IX activity) is indispensable.

When using an in vitro thromboplastin time (aPTT)-based one stage clotting assay for determining Factor IX activity in patients' blood samples, plasma factor IX activity results can be significantly affected by both the type of aPTT reagent and the reference standard used in the assay. Measurement with a one-stage clotting assay using a kaolin based aPTT reagent or Actin FS aPTT reagent will likely result in an underestimation of activity level. This is of importance particularly when changing the laboratory and/or reagents used in the assay.

1.6.2.2　Summary of Product Characteristics（和訳）

EU における SPC（和訳）を次ページ以降に添付した。

別添 I

欧州製品概要

▼本医薬品は追加モニタリングの対象である。追加モニタリングにより、新たな安全性情報を迅速に確認することが可能となる。医療従事者には副作用が疑われるものすべてを報告することが求められる。副作用の報告方法については、4.8 項を参照のこと。

1. 医薬品名

IDELVION 250 IU 粉末注射剤（溶解液付）
IDELVION 500 IU 粉末注射剤（溶解液付）
IDELVION 1000 IU 粉末注射剤（溶解液付）
IDELVION 2000 IU 粉末注射剤（溶解液付）

2. 成分及び含量

IDELVION 250 IU 粉末注射剤（溶解液付）
1 バイアル中に遺伝子組換え第 IX 因子アルブミン融合タンパク質（rIX-FP）（INN = albutrepenonacog alfa）を表示量 250 IU 含有する。注射用水 2.5 mL で溶解後、溶液は 1 mL あたり albutrepenonacog alfa 100 IU を含有する。

IDELVION 500 IU 粉末注射剤（溶解液付）
1 バイアル中に遺伝子組換え第 IX 因子アルブミン融合タンパク質（rIX-FP）（INN = albutrepenonacog alfa）を表示量 500 IU 含有する。注射用水 2.5 mL で溶解後、溶液は 1 mL あたり albutrepenonacog alfa 200 IU を含有する。

IDELVION 1000 IU 粉末注射剤（溶解液付）
1 バイアル中に遺伝子組換え第 IX 因子アルブミン融合タンパク質（rIX-FP）（INN = albutrepenonacog alfa）を表示量 1000 IU 含有する。注射用水 2.5 mL で溶解後、溶液は 1 mL あたり albutrepenonacog alfa 400 IU を含有する。.

IDELVION 2000 IU 粉末注射剤（溶解液付）
1 バイアル中に遺伝子組換え第 IX 因子アルブミン融合タンパク質（rIX-FP）（INN = albutrepenonacog alfa）を表示量 2000 IU 含有する。注射用水 5 mL で溶解後、溶液は 1 mL あたり albutrepenonacog alfa 400 IU を含有する。.

力価（国際単位［IU］）は、*in vitro* 活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）に基づく、世界保健機関（WHO）の第 IX 因子濃縮製剤国際標準品で較正した凝固一段法を用いて測定する。

Albutrepenonacog alfa は、組換え DNA 技術を用い、遺伝子組換えアルブミンと遺伝子組換え第 IX 因子を遺伝子的に融合することにより製造した精製タンパク質である。ヒトアルブミンの cDNA をヒト第 IX 因子の cDNA と遺伝子的に融合することで、単一の遺伝子組換えタンパク質として製造することを可能とし、化学的結合を回避することにより均質性を確保している。遺伝子組換え第 IX 因子部分は、血漿由来第 IX 因子の Thr148 対立形質と同一である。遺伝子組換え第 IX 因子部分とアルブミン分子を連結する開裂可能なリンカーは、天然の第 IX 因子の内在性「活性化ペプチド」に由来する。

既知の作用を有する添加剤：
１投与量（体重 70kg）あたり、ナトリウムを 25.8mg（1.13mmol）
添加剤の詳細については 6.1 項を参照のこと

3. 剤形

粉末注射剤（溶解液付）
白色から淡黄色の粉末及び無色澄明の注射剤溶解液

pH: 6.6 - 7.2

浸透圧
IDELVION 250 IU 粉末注射剤（溶解液付）

175 – 215 mOsm/kg.

IDELVION 500 IU 粉末注射剤（溶解液付）
260 – 300 mOsm/kg.

IDELVION 1000 IU 粉末注射剤（溶解液付）
260 – 300 mOsm/kg.

IDELVION 2000 IU 粉末注射剤（溶解液付）
260 – 300 mOsm/kg.

4. 臨床的特性

4.1 適応症

すべての血友病 B（先天性第 IX 因子欠乏症）患者における出血の予防及び治療、並びに周術期における出血の管理及び予防。
IDELVION は全ての年齢層に適用可能である。

4.2 用法・用量

IDELVION の投与は、血友病 B の治療に精通した医師の監督のもとで開始すること。

治療歴のない患者
治療歴のない患者における IDELVION の安全性及び有効性は確立していない。

治療モニタリング
治療の過程では、第 IX 因子レベルを適切に決定し、処方すべき用量及び反復静注の頻度の指針とすること。第 IX 因子に対する反応は個々の患者で異なり、半減期及び回復の差が認められる場合がある。体重を基にした用量決定には、低体重患者又は高体重患者に対する調節が必要となる場合がある。特に大規模な外科的侵襲処置の場合、凝固解析（血漿 IX 因子活性）による代替治療の正確なモニタリングが不可欠である。

患者の血液検体での第 IX 因子活性の決定において、in vitro での活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）に基づく凝固一段法を用いる場合、血漿 IX 活性の結果は、aPTT 試薬の種類及び検査に用いる参照基準の両方により著しい影響を受ける可能性がある。カオリンベースの aPTT 試薬又は Actin FS aPTT 試薬を用いた凝固一段法による測定では、活性レベルが過小評価される結果となる可能性が高い。検査に使用する臨床検査施設及び／又は試薬を変更する際には、このことは特に重要である。

薬用量
補充療法の用量及び投与期間は、第 IX 因子欠乏の程度、出血の部位及び程度、並びに患者の臨床症状及び反応に応じて決定すること。
第 IX 因子の投与単位数は、第 IX 因子製剤に関する最新の WHO 基準に従い国際単位（IU）で表記する。血漿中第 IX 因子活性は、正常ヒト血漿に対する%又は血漿中第 IX 因子の国際標準に対する IU のいずれかで表記する。

1 IU の第 IX 因子活性は、正常ヒト血漿 1 mL 中の第 IX 因子量に相当する。

出血時オンデマンド治療
第 IX 因子の必要量は、体重 1 kg あたり 1 国際単位（IU）の第 IX 因子により、循環血漿中の第 IX 因子レベルが、12 歳以上の患者で平均 1.3 IU/dL（正常レベルの 1.3%）、12 歳未満の患者で 1.0 IU/dL（正常レベルの 1.0%）上昇するという経験的知見に基づき算出する。必要量は以下の計算式を用いて算出する。

必要量（IU）＝ 体重（kg）× 第 IX 因子の目標上昇値（正常レベルの%又は IU/dL）× {確認された生体内回収率の逆数［(IU/kg)/(IU/dL)］}

第 IX 因子の目標上昇値（IU/dL 又は正常レベルの%）＝用量（IU）× 生体内回収率［(IU/dL)/(IU/kg)］/体重（kg）

投与量及び投与頻度は、個々の患者ごとに臨床効果を考慮して設定すること。

12 歳未満の患者
生体内回収率が 1 IU/kg あたり 1 IU/dL であるため、用量は以下のように算出する。
用量（IU）＝体重（kg）× 第 IX 因子の目標上昇値（IU/dL）× 1 dL/kg

例
1. 体重 20 kg の重度血友病 B 患者で、正常レベルの 50%のピーク値が必要な場合、適切な用量は 20 kg × 50 IU/dL × 1 dL/kg = 1000 IU となる。
2. 体重 25 kg の患者に 1000 IU の IDELVION を投与した場合、投与後の第 IX 因子レベルのピーク値は、推定で 1000 IU/25 kg × 1.0［(IU/dL)/(IU/kg)］= 40 IU/dL（正常レベルの 40%）となる。

12 歳以上の患者
生体内回収率が 1 IU/kg あたり 1.3 IU/dL であるため、用量は以下のように算出する：
用量（IU）＝ 体重（kg）× 第 IX 因子の目標上昇値（IU/dL）× 0.77 dL/kg

例
3. 体重 80 kg の重度血友病 B 患者で、正常レベルの 50%のピーク値が必要な場合、適切な用量は 80 kg × 50 IU/dL × 0.77 dL/kg = 3080 IU となる。

4. 体重 80 kg の患者に 2000 IU の IDELVION を投与した場合、投与後の第 IX 因子レベルのピーク値は、推定で 2000 IU × 1.3［(IU/dL)/(IU/kg)/80 kg = 32.5 IU/dL（正常レベルの 32.5%）となる。

以下の出血イベントの場合、対応する期間において第 IX 因子活性が所定の血漿活性レベル（正常値の%又は IU/dL）未満とならないこと。以下の表を、出血エピソード及び手術時の用量の指針として使用することができる：

出血の程度／ 手術の種類	**必要となる第 IX 因子レベル（%）（IU/dL）**	**必要となる第 IX 因子レベル（%）（IU/dL）**
出血 軽度又は中等度の出血性関節症、筋肉内出血（腸腰筋を除く）又は口腔内出血	30～60	ほとんどの出血には単回投与で十分であるが、出血所見が認められる場合には 48～72 時間後に維持投与する。
重度出血 生命を脅かす出血、腸腰筋を含む深部筋肉内出血	60～100	投与開始週は 24～72 時間ごとに反復投与し、それ以降は、出血が止まり治癒するまで週 1 回維持投与する。
小手術 （合併症を伴わない抜歯など）	50～80（初期レベル）	ほとんどの小手術では単回投与で十分な可能性があるが、必要に応じ、24～72 時間後から出血が止まり治癒するまで維持投与してよい。
大手術	60～100（初期レベル）	投与開始週は 24～72 時間ごとに反復投与する。それ以降は、出血が止まり治癒するまで週 1～2 回維持投与する。

補充療法
重度の血友病 B 患者における出血の長期予防に通常用いる用量は、35～50 IU/kg を週 1 回である。週 1 回投与レジメンでコントロール可能な患者には、10 日間隔又は 14 日間隔で最大 75 IU/kg を投与してもよい（5.1 項参照）。

特に低年齢の患者に対しては、より短期間の投与間隔又はより高用量が必要となる場合もある。

補充療法期間中の出血エピソード後は、24 時間以上又は患者に対して適切であると考えられる場合は更に長時間の間隔を設けて IDELVION を 2 回投与し、各患者の補充療法をできるかぎり継続すること。

小児集団
小児に対する定期補充療法の推奨投与レジメンは、35～50 IU/kg の週 1 回投与である（5.1 項及び 5.2 項参照）。

投与方法
静脈内投与。

投与前の薬剤の溶解方法については 6.6 項を参照のこと。溶解した薬剤は、患者にとって快適な投与速度で緩徐に静脈内投与すること（最大 5 ml/min.）。

4.3　禁忌
有効成分［遺伝子組換え第 IX 因子アルブミン融合タンパク質（rIX-FP）］又は 6.1 項に一覧表記の添加剤に対する過敏症。

ハムスタータンパク質に対するアレルギー反応の既往。

4.4　特別な警告及び特別な使用上の注意

過敏症

アレルギー型過敏症反応が起こる場合がある。本剤には、微量のハムスタータンパク質が含まれる。過敏症の症状が発現した場合には、直ちに本剤の使用を中止し、適切な治療を行うこと。蕁麻疹、全身性蕁麻疹、胸部絞扼感、喘鳴、低血圧、アナフィラキシーなどの過敏症反応の初期徴候について患者に説明すること。これらの徴候が認められた場合には、IDELVION の使用を中止し、医師に連絡するよう指導すること。本剤を含むすべての第 IX 因子製剤には、アレルギー反応が発現する潜在的可能性がある。第 IX 因子の初期の投与は、担当医の判断により、アレルギー反応が発現した場合に適切な治療を行うことができるよう医学的観察下で実施することが推奨される。

ショックを起こした場合、標準的な治療を行うこと。

インヒビター

ヒト抗凝固第 IX 因子製剤による治療を繰り返し行った際は、中和抗体（インヒビター）の発生について患者を観察すること。中和抗体（インヒビター）は適切な生物学的検査を用いてベセスダ単位（BU）で定量すること

第 IX 因子インヒビターの発生とアレルギー反応の相関を示す複数の文献報告がある。このため、アレルギー反応が発現した患者では、インヒビターの有無を評価すること。第 IX 因子インヒビターを保有する患者では、その後の第 IX 因子の投与によりアナフィラキシーを発現するリスクが高まる可能性があることに注意する。

第 IX 因子製剤に関連するアレルギー反応リスクが考えられることから、第 IX 因子の初回投与は、主治医の判断に従い、アレルギー反応に対する適正な治療が可能な医学的観察下で行うこと。

血栓塞栓症

血栓性合併症の潜在的リスクが考えられることから、肝疾患患者、術後患者、新生児、又は血栓性事象もしくは播種性血管内凝固（DIC）のリスクを有する患者に本剤を投与する場合は、血栓性及び消費性の凝固障害の早期徴候について、適切な生物学的検査による臨床的監視を開始すること。これらの各状況において、IDELVION による治療のベネフィットはこれらの合併症のリスクを上回ること。

心血管イベント

心血管リスク要因を有する患者では、FIX による代替治療が心血管リスクを上昇させる可能性がある。

カテーテル関連合併症

中心静脈アクセスデバイス（CVAD）が必要な場合、限局性感染、菌血症、及びカテーテル留置部血栓症などの CVAD 関連合併症のリスクを考慮すること。

小児集団

記載した警告及び使用上の注意は、成人及び小児のいずれにもあてはまる。

高齢者

IDELVION に関する臨床試験には 65 歳以上の被験者は含まれなかった。65 歳以上の被験者が 65 歳未満の被験者と異なる反応を示すかどうかは不明である。

免疫寛容誘導

免疫寛容誘導に IDELVION を使用する場合の安全性及び有効性は確立されていない。

ナトリウム含量

本剤は、最大用量（15 mL = 6000 IU）を用いる場合、1 回の投与量（体重 70 kg）あたりナトリウムを最大 25.8 mg（1.13 mmol）含有する。ナトリウムを制限する食事療法を行っている患者では考慮すること。

投与記録
患者と医薬品の製造番号の関連性を維持するため、IDELVION を患者に投与する場合には、その都度医薬品の名称及び製造番号を記録することが強く推奨される。

4.5　薬物相互作用及び他の相互作用
IDELVION と他の医薬品との相互作用は報告されていない。

4.6　生殖能、妊娠及び授乳
第 IX 因子を用いた、動物生殖試験は実施されていない。女性の血友病 B 患者はまれであるため、妊娠中や授乳中の第 IX 因子の使用に関する経験はない。
したがって、第 IX 因子は有用性が明らかな場合にのみ、妊娠中や授乳中に使用すべきである
不妊治療における第 IX 因子の影響に関する情報はない。

4.7　運転能力及び機械操作能力への影響
運転能力及び機械操作能力への影響は認められていない。

4.8　副作用
安全性プロファイルの概要
第 IX 因子製剤の使用によりまれに過敏症又はアレルギー反応が認められる（血管浮腫、注射部位の灼熱感及び刺痛感、悪寒、潮紅、全身性蕁麻疹、頭痛、蕁麻疹、低血圧、嗜眠、悪心、落着きのなさ、頻脈、胸部絞扼感、ピリピリ感、嘔吐、喘鳴が生じることがある）。まれにこれらの反応がアナフィラキシーに進行することがあり、それらの発現には第 IX 因子インヒビターの発生と時間的に密接な関連が認められている。（4.4 項も参照）。第 IX 因子インヒビター及びアレルギー反応の既往を有する血友病 B 患者では、免疫寛容誘導を試みた後のネフローゼ症候群が報告されている。

CHO 細胞に由来する第 IX 因子製剤の使用により、極めてまれではあるがハムスタータンパク質に対する抗体の発生が認められている。

血友病 B 患者では、第 IX 因子に対する中和抗体（インヒビター）が発生することがある。インヒビターが発生すると、臨床反応が不十分となる。このような場合は、専門の血友病治療センターに連絡することが推奨される。
第 IX 因子製剤投与後には血栓塞栓症エピソードの潜在的リスクがあり、低純度の製剤ではリスクが更に高くなる。低純度の第 IX 因子製剤の使用は、心筋梗塞、播種性血管内凝固、静脈血栓症、及び肺血栓症の各事象との関連が認められている。高純度第 IX 因子製剤では、このような副作用との関連はまれである。

副作用一覧表
IDELVION を 1 回以上投与した被験者 107 例を対象とした 4 件の非盲検臨床試験で、被験者 7 例に 13 件の副作用が報告された。
以下に示す表は、MedDRA 器官別大分類（SOC 及び基本語）に従っている。

頻度は、以下により定めた: 非常に高頻度 (≥1/10); 高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10000 以上 1/1000 未満）及び極めてまれ（1/10000 未満） 不明 (利用可能なデータがないため、算出不可能)。

各頻度において、副作用の重大さの降順に示す。

MedDRA	**副作用**	**頻度**

器官別大分類		
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応	高頻度
神経系障害	頭痛	高頻度
	浮動性めまい	低頻度
免疫系障害	過敏症	低頻度
皮膚および皮下組織障害	発疹	低頻度
	湿疹	低頻度

選択した副作用に関する説明
継続中の臨床試験で、治療歴のない患者（PUP）1 例に第 IX 因子に対する低抗体価のインヒビターの発生が報告された。PUP におけるインヒビター発生に関して情報を提供するにはデータが不十分である。

小児集団
小児における副作用の発現頻度、種類及び重症度は成人と同様である。

副作用が疑われる事象の報告
医薬品の承認後に副作用が疑われる事象を報告することは、医薬品のベネフィット・リスクバランスの継続的確認が可能となるため、重要である。医療従事者には、付録 Vに記載されている各国の報告制度を介して副作用が疑われるすべての事象を報告することが求められる。

4.9　過量投与
過量投与による症状は報告されていない。

5.　薬理学的特性
5.1　薬力学的特性
薬効分類：止血薬：血液凝固第 IX 因子
ATC コード：B02BD04

作用機序
IDELVION (INN: albutrepenonacog alfa)は遺伝子組換え第 IX 因子融合タンパク質である。
IDELVION は、本質的に半減期の長い遺伝子組換えアルブミンと融合させることにより半減期の延長及び全身曝露量の増加を実現している。アルブミンは血漿中に元々存在する不活性な担体タンパク質であり、半減期が約 20 日と長く、遺伝子組換え第 IX 因子とアルブミンの遺伝子融合により第 IX 因子の半減期を延長した（5.2 項参照）。
IDELVIONは第IX因子が活性化するまで循環血中に留まる。凝固に必要となり、アルブミンが開裂されるとすぐに活性化第IX因子（FIXa）を放出する。

薬力学的作用
血友病 B は、第 IX 因子レベルの低下に起因する伴性遺伝の血液凝固障害であり、特発的に、又は事故／手術時の外傷から関節、筋肉又は内臓器官での多量出血に至る。補充療法により血漿中第 IX 因子レベルを上昇させて第 IX 因子の欠乏を一時的に補正し、出血傾向を是正することが可能となる。

第 IX 因子は、外因経路での第 VII/組織因子結合及び内因性凝固経路での第 XIa 因子により活性化される。活性化された第 IX 因子は、活性化血液凝固第 VIII 因子とともに、第 X 因子を活性化する。これにより、最終的に、プロトロンビンがトロンビンに変換される。トロンビンはその後

フィブリノゲンをフィブリンに変換し、血栓が形成される。血友病 B 患者では第 IX 因子活性が欠如又は大幅に低下しており、補充療法が必要となる。

臨床的有効性及び安全性
第 I/II 相試験で、被験者 17 例（13 歳～46 歳）を対象に rIX-FP の治療有効性及び出血エピソード予防に関する評価を行った。13 例は IDELVION 週 1 回投与による補充療法を約 11 ヵ月間受けた補充療法群で、4 例は出血イベント発現に応じて IDELVION を投与するオンデマンド群とした。85 件の出血エピソードは、IDELVION の 1 回又は 2 回投与で良好に奏効が認められた。

第 II/III 相試験の非盲検、非対照パートで、12 歳～61 歳の男性の治療歴のある患者（PTP）合計 63 例に対し、7、10、及び／又は 14 日間ごとの補充療法及び／又は出血エピソードのオンデマンドな治療において IDELVION を投与し、IDELVION の有効性を評価した。被験者は全員、重症（FIX レベルが 1%未満）又は中等症（FIX レベルが 2%以下）の血友病 B であった。PTP 40 例に IDELVION を補充投与した。

補充療法群の被験者は、週 1 回 35～50 IU/kg で投与を開始した。サブグループでは、投与間隔を延長し（10 日ごと又は 14 日ごと）、推奨用量は 75 IU/kg で患者ごとの調節を行った。PTP 21 例は、延長した 14 日ごとの補充療法を 98～575 日間（中央値 386 日間）継続した。これらの被験者の内 8 例（38%）は、14 日ごとの補充療法中に 1 件以上の出血が認められたが、週 1 回補充療法中に出血は認められなかった。IDELVION を 7 日ごとに投与する補充療法群でのすべての出血に対する年間出血率（ABR）の中央値は 0.0（範囲 0～6）であり、14 日ごとの補充療法群では 1.08（範囲 0～9.1）であった。現時点で入手可能な情報では、患者によっては投与間隔の延長が支持されるが、週 1 回レジメンと比較して出血リスクが上昇する可能性がある。注意すべき点として、ABR は、異なる因子濃度間及び異なる臨床試験では比較することができない。

12 歳未満の PTP における出血の予防及び管理
第 III 相試験で、1 歳～10 歳（年齢中央値 6.0 歳）の男性 PTP 合計 27 例（6 歳未満が 12 例）を対象に、出血エピソードの予防及び管理のために IDELVION を投与し、IDELVION の有効性を評価した。被験者 27 例全員が、平均試験期間 13.1 ヵ月（9 ヵ月、18 ヵ月）に、週 1 回の IDELVION 補充療法を受けた。

106 件の出血エピソードの大半（94 件、88.7%）に対する治療は単回投与であったが、2 回投与を含めると 103 件、97.2%であった。出血消失時の止血有効性は、全出血イベント治療の 96%で、優（excellent）又は良（good）であった。

週 1 回よりも長期の投与間隔における安全性及び有効性を検討する臨床試験は、現在実施中である。

周術期管理
周術期における安全性及び有効性に関する評価は、2 件の主要な第 III 相試験（3001 試験及び 3002 試験）、並びに継続中の第 III 相延長試験（3003 試験）で評価を行った。有効性に関する per-protocol 解析は、8 歳～51 歳の患者 12 例に対し、大規模もしくは小規模の外科、歯科、又はその他の外科的な侵襲的方法によって施行された 15 件の手術を対象に行った。
IDELVION の投与法はボーラス投与であった。

全試験期間を通して止血効果が持続した。

小児集団
欧州医薬品庁は、治療歴のない血友病 B 患者に対する出血の治療及び予防における IDELVION 使用の試験結果の提出義務を保留とした（小児に対する使用に関する情報は 4.2 項を参照）。

5.2　薬物動態特性

成人集団

25、50及び75 IU/kgのIDELVIONを単回静脈内投与し、薬物動態（PK）を評価した。IDELVION 50 IU/kg単回静脈内投与後のPKパラメーター（以下の表を参照）は、凝固一段法を用いて測定した血漿中第IX因子活性に基づく。IDELVION 50 IU/kg単回投与後7日目及び14日目での第IX因子活性の平均値は、それぞれ13.76%及び6.10%であった。最大30週間の反復PK評価で、安定的な薬物動態プロファイルが示され、生体内回収率は経時的に一貫していた。

補充療法中の出血管理達成を検討する臨床試験において、5～10%のトラフ値が認められた。PKシミュレーションにより、IDELVION 50 IU/kg単回投与後に血漿FIX活性が5%に到達するまでの時間が、成人で12.5日であることが示唆されている。

重症血友病患者に IDELVION 50 IU/kg 単回投与後の薬物動態パラメーター(中央値 (最低, 最大))

PK パラメーター	**IDELVION (50 IU/kg) (N=22)**
IR (IU/dL)/(IU/kg)	1.18 (0.86, 1.86)
C_{max}(IU/dL)	62.7 (40.5, 87.0)
$AUC_{0\text{-}inf}$(h*IU/dL)	6638 (2810, 9921)
消失 $t_{1/2}$(h)	95.3 (51.5, 135.7)
CL (mL/h/kg)	0.875 (0.748, 1.294)

IR＝生体内回収率、AUC＝第 IX 因子活性－時間曲線下面積、CL＝体重で補正したクリアランス、消失 $t_{1/2}$ = 消失半減期

小児集団

IDELVION の薬物動態（PK）パラメーターは、50 IU/kg の単回静脈内投与後、青年患者 8 例（12～18 歳未満）及び小児患者 27 例（1～12 歳未満）で評価した。PK パラメーター（以下に示す）は、凝固一段法を用いて測定した血漿第 IX 因子活性の経時的プロファイルに基づいて推定した。

IDELVION 50 IU/kg 単回投与後の薬物動態パラメーターの年齢層別比較（算術平均、CV%）

PK パラメーター	**1～6 歳未満 （N=12）**	**6～12 歳未満 （N=15）**	**12～18 歳未満 （N=8）**
IR (IU/dL)/(IU/kg)	0.968 (0.660, 1.280)	1.07 (0.70, 1.47)	1.11 (0.84, 1.61)
C_{max} (IU/dL)	48.2 (33.0, 64.0)	50.5 (34.9, 73.6)	55.3 (40.5, 80.3)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h*IU/dL)	4301 (2900, 8263)	4663 (3212, 7720)	4804 (2810, 9595)
消失 $t_{1/2}$ (h)	86.2 (72.6, 105.8)	89.0 (62.1, 123.0)	88.8 (51.5, 130.0)
CL[a] (mL/h/kg)	1.16 (0.61, 1.72)	1.07 (0.65, 1.56)	1.04 (0.52, 1.67)

[a]＝第 IX 因子活性の中央値が所定の割合（%）を超えている推定期間

IR＝生体内回収率、AUC＝第 IX 因子活性－時間曲線下面積、CL＝体重で補正したクリアランス、消失 $t_{1/2}$ =消失半減期

補充療法中の出血管理達成を検討する臨床試験において、5～10%のトラフ値が認められた。PKシミュレーションにより、IDELVION 50 IU/kg単回投与後に血漿FIX活性が5%に到達するまでの時間が、1歳～6歳未満で7日、6歳～12歳未満で9日、12歳～18歳未満で11日であることが示唆されている。

5.3　前臨床安全性データ
標準的な安全性薬理試験、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、血栓形成性試験及び局所刺激性試験に基づき、非臨床データではヒトに対する特別な危険性は示されていない。

がん原性試験及び生殖発生毒性試験は実施していない。

6.　製剤学的特性

6.1　添加剤一覧
製剤粉末：
クエン酸三ナトリウム、ポリソルベート 80、マンニトール、ショ糖、塩酸（HCl）（pH 調整用）

溶解液：
注射用水

6.2　配合禁忌
配合変化試験は実施していないため、本剤を他の医薬品や 6.1 項に記載のもの以外の医薬品、希釈剤又は溶解液と混合してはならない。

6.3　使用期限
IDELVION 250 IU 粉末注射剤（溶解液付）
2 年
IDELVION 500 IU 粉末注射剤（溶解液付）
2 年
IDELVION 1000 IU 粉末注射剤（溶解液付）
3 年
IDELVION 2000 IU 粉末注射剤（溶解液付）n
3 年

溶解後の本剤の使用時の化学的及び物理的安定性は、2~25℃ 未満で 8 時間について示されいる。微生物学的観点から、本剤は速やかに使用すること。すぐに使用しない場合、使用するまでの保存期間及び保存条件は使用者の責任において採用すること。

6.4　保存に関する特別な注意
25℃ 以上で保存しないこと。

凍結を避け、遮光のため、バイアルは外箱に入れて保存すること。

溶解後の保存条件については、6.3 項を参照のこと。

6.5　容器の性質及び内容
IDELVION 250 IU 粉末注射剤（溶解液付）
栓（ゴム製）、中栓（プラスチック製）及びキャップ（アルミニウム製）付き 6 mL バイアル（I 型ガラス）に製剤粉末（250 IU）を含む。
栓（ゴム製）、中栓（プラスチック製）及びキャップ（アルミニウム製）付きバイアル（I 型ガラス）に 2.5mL の溶解液を含む。

IDELVION 500 IU 粉末注射剤（溶解液付）
栓（ゴム製）、中栓（プラスチック製）及びキャップ（アルミニウム製）付き 6 mL バイアル（I 型ガラス）に製剤粉末（500 IU）を含む。
栓（ゴム製）、中栓（プラスチック製）及びキャップ（アルミニウム製）付きバイアル（I 型ガラス）に 2.5mL の溶解液を含む。

IDELVION 1000 IU 粉末注射剤（溶解液付）

栓（ゴム製）、中栓（プラスチック製）及びキャップ（アルミニウム製）付き 6 mL バイアル（I 型ガラス）に製剤粉末（1000 IU）を含む。
栓（ゴム製）、中栓（プラスチック製）及びキャップ（アルミニウム製）付きバイアル（I 型ガラス）に 2.5mL の溶解液を含む。

IDELVION 2000 IU 粉末注射剤（溶解液付）
栓（ゴム製）、中栓（プラスチック製）及びキャップ（アルミニウム製）付き 6 mL バイアル（I 型ガラス）に製剤粉末（2000 IU）を含む。
栓（ゴム製）、中栓（プラスチック製）及びキャップ（アルミニウム製）付きバイアル（I 型ガラス）に 5mL の溶解液を含む。

包装形態
IDELVION 250 IU 粉末注射剤（溶解液付）
製剤粉末入りバイアル 1 本
注射用水 2.5 mL 入りバイアル 1 本
投与機器セット 1 箱の内容：
フィルター・トランスファー機器 20/20　1 個
使い捨て注射器（5 mL）1 本
静脈穿刺セット 1 個
アルコール消毒綿 2 個
絆創膏（非滅菌）1 枚

IDELVION 500 IU 粉末注射剤（溶解液付）
製剤粉末入りバイアル 1 本
注射用水 2.5 mL 入りバイアル 1 本
投与機器セット 1 箱の内容：
フィルター・トランスファー機器 20/20　1 個
使い捨て注射器（5 mL）1 本
静脈穿刺セット 1 個
アルコール消毒綿 2 個
絆創膏（非滅菌）1 枚

IDELVION 1000 IU 粉末注射剤（溶解液付）
製剤粉末入りバイアル 1 本
注射用水 2.5 mL 入りバイアル 1 本
投与機器セット 1 箱の内容：
フィルター・トランスファー機器 20/20　1 個
使い捨て注射器（5 mL）1 本
静脈穿刺セット 1 個
アルコール消毒綿 2 個
絆創膏（非滅菌）1 枚

IDELVION 2000 IU 粉末注射剤（溶解液付）
製剤粉末入りバイアル 1 本
注射用水 5 mL 入りバイアル 1 本
投与機器セット 1 箱の内容：
フィルター・トランスファー機器 20/20　1 個
使い捨て注射器（5 mL）1 本
静脈穿刺セット 1 個
アルコール消毒綿 2 個
絆創膏（非滅菌）1 枚

すべての包装単位が市販されるわけではない。

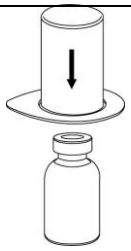
6.6　廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意

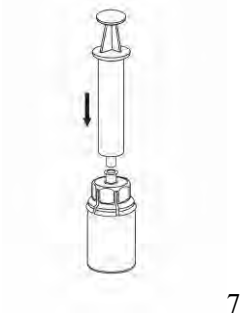
一般的注意

- 溶解した IDELVION は、無色から黄色の澄明又はわずかに白濁した溶液である。ろ過／注射器に吸引後（下記参照）の薬液は、投与前に微粒子及び変色の有無について目視検査すること。
- 混濁又は沈殿物の認められる溶液は使用しないこと。
- 溶解及び注射器への吸引には、無菌操作法を用いること。

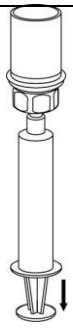
溶解

添付溶解液を室温（25℃未満）に戻す。薬剤バイアル及び Mix2Vial バイアルのフリップキャップを外し、栓を消毒液で拭き、Mix2Vial の包装容器の開封前に乾いた状態にしておくこと。

 1	1. Mix2Vial の包装容器の蓋を剥がす。Mix2Vial はブリスター包装から**取り出さないこと**。
 2	2. **溶解液バイアル**を水平の清潔な台に置き、しっかりと握る。Mix2Vial をブリスター包装に入れたままの状態で取り、**青色側**アダプターの穿刺部を、溶解液バイアルのゴム栓に**まっすぐ下向きに**刺しこむ。
 3	3. ブリスター包装の縁をつかみ、ブリスター包装のみを**垂直に**引き上げ、Mix2Vial から慎重に取り外す。このとき、Mix2Vial を一緒に引き上げないよう注意する。
 4	4. **薬剤バイアル**を水平の固い台に置き、しっかりと握る。Mix2Vial を付けた溶解液バイアルを逆さまにして、バイアル全体をしっかりと握り、Mix2Vial の**透明側**アダプターの穿刺部を薬剤バイアルのゴム栓に**まっすぐ下向きに**刺し込む。このとき溶解液が薬剤バイアル中に移行する。
 5	5. 片手で Mix2Vial の薬剤バイアル側のアダプター部分をつかみ、もう片方の手で Mix2Vial の溶解液バイアル側のアダプター部分をつかみ、反時計回りに慎重に回して 2 つに分ける。溶解液バイアルは、Mix2Vial の青色アダプターを付けたまま廃棄する。
 6	6. 透明アダプターを付けたまま、薬剤バイアルを泡立てないように緩やかに揺り動かして完全に溶解する。バイアルを振らないこと。

 7	7. 空の滅菌済注射器に空気を吸い込む。薬剤バイアルが直立した状態で、注射器を Mix2Vial のルアーロックに時計回りに回しながら接続し、薬剤バイアルの中に空気を注入する。

注射器への吸引及び投与

 8	8. 注射器のプランジャーを押したまま、薬剤バイアルごと全体を上下逆さまにして、プランジャーをゆっくりと引っ張りながら、薬液を注射器の中に吸引する。
 9	9. 薬液が注射器の中に移行したら、注射器のプランジャーを下向きにしたままの状態で、注射器をしっかりと握り、Mix2Vial の透明アダプター部分を反時計回りに回しながら Mix2Vial を注射器から取り外す。

IDELVION の投与には、添付投与セットのみを使用すること。他のいずれかの投与器具を用いた場合、投与器具の内面に第 IX 因子が吸着し、治療の失敗につながるおそれがある。

薬剤を吸引した注射器に血液が入ると、注射器内で血液が凝固し、フィブリン凝塊を患者に投与するリスクがあるため、注射器内に血液が入らないよう注意すること。

IDELVION の溶解液を希釈してはならない。

IDELVION の溶解液は、緩徐に静脈内投与すること。投与速度は、患者に快適な速度とすること（最大 5 ml/min.）。

未使用の製剤又は廃棄物は地域の要件に従って廃棄すること。

7. 医薬品販売承認取得者

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany

8. 医薬品販売承認番号

EU/1/16/1095/001
EU/1/16/1095/002
EU/1/16/1095/003

EU/1/16/1095/004

9.　初回承認日／承認更新日
初回承認日：2016 年 5 月 11 日

10.　本文改訂日
2016 年３月

本医薬品に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト（http://www.ema.europa.eu）で閲覧可能である。

1.6.3　　米国添付文書の原文及び和訳

1.6.3.1　　米国添付文書（原文）

米国における添付文書（原文）を次ページ以降に添付した。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use IDELVION® safely and effectively. See full prescribing information for IDELVION.

IDELVION [Coagulation Factor IX (Recombinant), Albumin Fusion Protein]
Lyophilized Powder for Solution for Intravenous Injection
Initial U S. Approval: 2016

----------INDICATIONS AND USAGE----------

IDELVION, Coagulation Factor IX (Recombinant), Albumin Fusion Protein (rIX-FP), a recombinant human blood coagulation factor, is indicated in children and adults with hemophilia B (congenital Factor IX deficiency) for:

- On-demand control and prevention of bleeding episodes
- Perioperative management of bleeding
- Routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes

Limitations of Use:
IDELVION is not indicated for immune tolerance induction in patients with Hemophilia B. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

For intravenous use after reconstitution only.

- Each vial of IDELVION is labeled with the actual Factor IX potency in international units (IU). (2.1)
- One IU of IDELVION per kg body weight is expected to increase the circulating activity of Factor IX as follows:
  - Adolescents and adults: 1.3 IU/dL per IU/kg (2 1)
  - Pediatrics (<12 years): 1 IU/dL per IU/kg (2.1)
- Administer intravenously. Do not exceed infusion rate of 10 mL per minute. (2 3)

Control and prevention of bleeding episodes and perioperative management:

- Dosage and duration of treatment with IDELVION depends on the severity of the Factor IX deficiency, the location and extent of bleeding, and the patient's clinical condition, age and recovery of Factor IX. (2.1)
- Determine the initial dose using the following formula:

  Required Dose (IU) = Body Weight (kg) x Desired Factor IX rise (% of normal or IU/dL) x (reciprocal of recovery (IU/kg per IU/dL)) (2.1)
- Adjust dose based on the patient's clinical condition and response. (2.1)

Routine prophylaxis:

- Patients ≥12 years of age: 25-40 IU/kg body weight every 7 days. Patients who are well-controlled on this regimen may be switched to a 14-day interval at 50-75 IU/kg body weight. (2.1)
- Patients <12 years of age: 40-55 IU/kg body weight every 7 days. (2.1)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

IDELVION is available as a lyophilized powder in single-use vials containing nominally 250, 500, 1000 or 2000 IU. (3)

----------CONTRAINDICATIONS ----------

Do not use in patients who have had life-threatening hypersensitivity reactions to IDELVION or its components, including hamster proteins. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, are possible. Should symptoms occur, discontinue IDELVION and administer appropriate treatment. (5 1)
- Development of neutralizing antibodies (inhibitors) to IDELVION may occur. If expected Factor IX plasma recovery in patient plasma is not attained, or if bleeding is not controlled with an appropriate dose, perform an assay that measures Factor IX inhibitor concentration. (5.2, 5.5)
- Thromboembolism (e.g., pulmonary embolism, venous thrombosis, and arterial thrombosis) may occur when using Factor IX-containing products. (5.3)
- Nephrotic syndrome has been reported following immune tolerance induction with Factor IX-containing products in hemophilia B patients with Factor IX inhibitors and a history of allergic reactions to Factor IX. (5.4)
- Factor IX activity assay results may vary with the type of activated partial thromboplastin time reagent used. (5.5)

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most common adverse reaction (incidence ≥1%) reported in clinical trials was headache. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact CSL Behring Pharmacovigilance Department at 1-866-915-6958 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

Pediatric: Higher dose per kilogram body weight or more frequent dosing may be needed. (8.4)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Issued: 3/2016

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Dosage
2.2 Preparation and Reconstitution
2.3 Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hypersensitivity Reactions
5.2 Neutralizing Antibodies
5.3 Thromboembolic Complications
5.4 Nephrotic Syndrome
5.5 Monitoring Laboratory Tests
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Immunogenicity
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
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

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

IDELVION®, Coagulation Factor IX (Recombinant), Albumin Fusion Protein (rIX-FP), a recombinant human blood coagulation factor, is indicated in children and adults with hemophilia B (congenital Factor IX deficiency) for:

- On-demand control and prevention of bleeding episodes
- Perioperative management of bleeding
- Routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes

Limitations of Use:
IDELVION is not indicated for immune tolerance induction in patients with Hemophilia B.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intravenous use after reconstitution only.

2.1 Dosage

- Each vial of IDELVION contains the recombinant Factor IX potency in international units (IU) that is stated on the carton and vial label.
- Dosage and duration of treatment with IDELVION depends on the severity of Factor IX deficiency, the location and extent of bleeding, and the patient's clinical condition, age and recovery of Factor IX.
- The calculation of the required dose of IDELVION is based on the empirical finding that one IU of IDELVION per kg body weight is expected to increase the circulating level of Factor IX by 1.3 IU/dL in patients ≥12 years of age and by 1 IU/dL in patients <12 years of age. The required dose of IDELVION for treatment of bleeding episodes is determined using the following formula:

Required Units (IU) = Body Weight (kg) x Desired Factor IX rise (% of normal or IU/dL) x (reciprocal of recovery (IU/dL per IU/kg))

OR

Increase in Factor IX IU/dL (or % of normal) = Dose (IU) x Recovery (IU/dL per IU/kg)/body weight (kg)

- Adjust the dose based on the individual patient's clinical condition and response.

On-demand Control and Prevention of Bleeding Episodes
A guide for dosing IDELVION for the on-demand control and prevention of bleeding episodes is provided in Table 1. Dosing should aim at maintaining a plasma Factor IX activity level at or above the plasma levels (in % of normal or IU/dL) outlined in Table 1.

Table 1. Dosing for On-demand Control and Prevention of Bleeding Episodes

Type of Bleeding Episode	Circulating Factor IX Activity Required [% or (IU/dL)]	Frequency of Dosing (hours)	Duration of Therapy (days)*
Minor or Moderate Uncomplicated hemarthrosis, muscle bleeding (except iliopsoas) or oral bleeding	30-60	48-72	At least 1 day, until bleeding stops and healing is achieved. Single dose should be sufficient for majority of bleeds.
Major Life or limb threatening hemorrhage, deep muscle bleeding, including iliopsoas, intracranial, retropharyngeal	60-100	48-72	7-14 days, until bleeding stops and healing is achieved. Maintenance dose weekly.

Adapted from the WFH Guidelines for the Management of Hemophilia.

Perioperative Management of Bleeding

A guide for dosing IDELVION for perioperative management of bleeding is provided in Table 2.

Table 2. Dosing for Perioperative Management of Bleeding

Type of Surgery	Circulating Factor IX Activity Required [% or (IU/dL)]	Frequency of Dosing (hours)	Duration of Therapy (days)*
Minor (including uncomplicated tooth extraction)	50-80	48-72	At least 1 day, or until healing is achieved. Single dose should be sufficient for a majority of minor surgeries.
Major (including intracranial, pharyngeal, retropharyngeal, retroperitoneal)	60-100 (initial level)	48-72	7-14 days, or until bleeding stops and healing is achieved. Repeat dose every 48-72 hours for the first week or until healing is achieved. Maintenance dose 1-2 times per week.

*

Adapted from the WFH Guidelines for the Management of Hemophilia.

Routine Prophylaxis

For patients ≥12 years of age, the recommended dose is 25-40 IU IDELVION per kg body weight every 7 days. Patients who are well-controlled on this regimen may be switched to a 14-day interval at 50-75 IU IDELVION per kg body weight [*see Clinical Studies (14)*].

For patients <12 years of age, the recommended dose is 40-55 IU per kg body weight every 7 days.

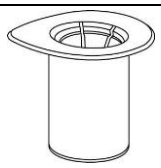
Adjust the dosing regimen based on individual response.

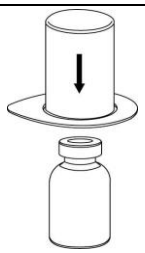
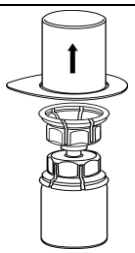
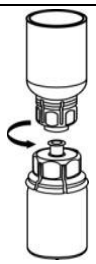
2.2 Preparation and Reconstitution

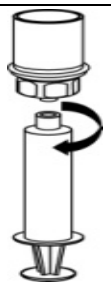
The procedures below are provided as general guidelines for the preparation and reconstitution of IDELVION.

- Always work on a clean surface and wash your hands before performing the following procedures.
- Use aseptic technique during the reconstitution procedure.
- Reconstitute IDELVION using the diluent (Sterile Water for Injection) and transfer device (Mix2Vial) provided in the kit.
- To administer, you will also need a syringe and suitable needle (not provided).
- Ensure the vials of IDELVION and the Sterile Water for Injection are at room temperature before mixing.
- The reconstitution is performed as described in Table 3.

Table 3: IDELVION Reconstitution Instructions

1. Place the IDELVION vial, diluent vial, and Mix2Vial® transfer set on a flat surface.	
2. Remove flip caps from the IDELVION and Sterile Water for Injection (diluent) vials.	
3. Wipe the stoppers with the sterile alcohol swab provided and allow to dry prior to opening the Mix2Vial transfer set package.	
4. Open the Mix2Vial transfer set package by peeling away the lid (Fig. 1). Do not remove the device from the package.	 Fig. 1

5. Place the diluent vial on a flat surface and hold the vial tightly. Grip the Mix2Vial transfer set together with the clear package and push the plastic spike at the blue end of the Mix2Vial transfer set firmly through the center of the stopper of the diluent vial (Fig. 2).	 Fig. 2
6. Carefully remove the clear package from the Mix2Vial transfer set. Do not remove the Mix2Vial transfer set or touch the exposed end of the device (Fig. 3).	 Fig. 3
7. With the IDELVION vial placed firmly on a flat surface, invert the diluent vial with the Mix2Vial transfer set attached and push the plastic spike of the transparent adapter firmly through the center of the stopper of the IDELVION vial (Fig. 4). The diluent will automatically transfer into the IDELVION vial.	 Fig. 4
8. With the diluent and IDELVION vial still attached to the Mix2Vial transfer set, gently swirl the IDELVION vial to ensure that the powder is fully dissolved (Fig. 5). Do not shake the vial. The reconstituted solution should be a clear or yellow to colorless solution. Do not use if particulate matter or discoloration is observed.	 Fig. 5
9. With one hand, grasp the IDELVION side of the Mix2Vial transfer set and with the other hand grasp the blue diluent-side of the Mix2Vial transfer set, and unscrew the set into two pieces (Fig. 6).	 Fig. 6
10. Draw air into an empty, sterile syringe. While the IDELVION vial is upright, screw the syringe to the Mix2Vial transfer set. Inject air into the IDELVION vial.	

11. While keeping the syringe plunger pressed, invert the system upside down and draw the concentrate into the syringe by pulling the plunger back slowly (Fig. 7).	 Fig. 7
12. Disconnect the filled syringe by unscrewing it from the Mix2Vial transfer set (Fig. 8).	 Fig. 8
13. Use immediately or within 4 hours of reconstitution. Store reconstituted solution at room temperature. Do not refrigerate.	
14. If the dose requires more than one vial, use a separate, unused Mix2Vial transfer set and Sterile Water for Injection (diluent) vial for each product vial. Repeat steps 10-12 to pool the contents of the vials into one syringe.	

2.3 Administration

For intravenous injection only.

- Do not mix or administer IDELVION in the same tubing or container with other medicinal products.
- Visually inspect the final solution for particulate matter and discoloration prior to administration, and whenever solution and container permit. Do not use if particulate matter or discoloration is observed.
- Attach the syringe containing the reconstituted IDELVION solution to a sterile infusion set and administer by intravenous injection. Adapt the infusion rate to the comfort level of each patient, not exceeding 10 mL per minute.
- Administer IDELVION at room temperature and within 4 hours of reconstitution. Discard any unused product.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

IDELVION is a pale yellow to white lyophilized powder supplied in single-use vials containing nominally 250, 500, 1000, or 2000 IU of Factor IX potency. The actual factor IX potency is labeled on each vial and carton.

4 CONTRAINDICATIONS

IDELVION is contraindicated in patients who have had life-threatening hypersensitivity reactions to IDELVION, or its components, including hamster proteins *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, are possible. Early signs of hypersensitivity reactions, which can progress to anaphylaxis include angioedema, chest tightness, hypotension, generalized urticaria, wheezing, and dyspnea. If hypersensitivity symptoms occur, immediately discontinue administration and initiate appropriate treatment.

IDELVION contains trace amounts of Chinese hamster ovary (CHO) proteins. Patients treated with this product may develop hypersensitivity to these non-human mammalian proteins.

5.2 Neutralizing Antibodies

The formation of neutralizing antibodies (inhibitors) to Factor IX may occur. Monitor all patients treated with IDELVION for the development of neutralizing antibodies (inhibitors) by appropriate clinical observations or laboratory tests. Perform an assay that measures Factor IX inhibitor concentration if expected plasma Factor IX activity levels are not attained, or if the bleeding is not controlled with an appropriate dose.

Patients with Factor IX inhibitors are at an increased risk of severe hypersensitivity reactions or anaphylaxis if re-exposed to Factor IX. Evaluate patients experiencing allergic reactions for the presence of an inhibitor and closely monitor patients with inhibitors for signs and symptoms of acute hypersensitivity reactions, particularly during early phases of exposure to the product *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

5.3 Thromboembolic Complications

Thromboembolism (e.g., pulmonary embolism, venous thrombosis, and arterial thrombosis) may occur when using Factor IX-containing products. Because of the potential risk for thromboembolism with the use of Factor IX products, monitor for early signs of thromboembolism and consumptive coagulopathy when administering IDELVION to patients with liver disease, fibrinolysis, perioperative status, or risk factors for thromboembolic events or disseminated intravascular coagulation.

5.4 Nephrotic Syndrome

Nephrotic syndrome has been reported following attempted immune tolerance induction in hemophilia B patients with Factor IX inhibitors and a history of allergic reactions. The safety and efficacy of using IDELVION for immune tolerance induction have not been established.

5.5 Monitoring Laboratory Tests

- Monitor Factor IX plasma levels by a one-stage clotting assay to confirm that adequate Factor IX levels have been achieved and maintained *[see Dosage and Administration (2.1)]*. Factor IX activity assay results may vary with the type of activated partial thromboplastin time (aPTT) reagent used in the assay system.[1] For example, kaolin-based aPTT reagents along with other reagents designed to exhibit low responsiveness to lupus anticoagulant[2] have been shown to result in approximately 50% lower than expected recovery based on labeled potency.
- Consistent with similar findings for other recombinant Factor IX products, overestimation of Factor IX activity in spiked samples of IDELVION (mean overestimation 32%) occurred at low Factor IX levels with commonly used aPTT reagents.[3]
- Monitor patients for the development of inhibitors if expected Factor IX activity plasma levels are not attained, or if bleeding is not controlled with the recommended dose of IDELVION. Assays used to determine if a Factor IX inhibitor is present should be titered in Bethesda Units (BUs).

6 ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reaction (incidence ≥1%) reported in clinical trials was headache.

6.1 Clinical Trials Experience

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

In five multicenter, prospective, open-label clinical trials with IDELVION, 111 previously treated patients (PTPs; exposed to a Factor IX-containing product for ≥100 exposure days) received at least one infusion of IDELVION as part of on-demand treatment of bleeding episodes, perioperative management of major and minor surgical, dental, or other invasive procedures, routine prophylaxis, or pharmacokinetic evaluation. Twenty-seven children were <12 years of age, 9 adolescents were 12 to <18 years of age, and 75 adults were ≥18 to ≤65 years of age. A total of 8,274 injections were administered over a median of 600 days (range: 25 to 1,288 days).

Adverse reactions that occurred in >0.5% of subjects are listed in Table 4.

Table 4. Summary of Adverse Reactions

MedDRA Standard System Organ Class	Adverse Reaction	Number of subjects n (%), (N=111)
Nervous system disorders	Headache	2 (1.8)
	Dizziness	1 (0.9)
Immune system disorders	Hypersensitivity	1 (0.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	1 (0.9)
	Eczema	1 (0.9)

6.2 Immunogenicity

All subjects were monitored for inhibitory and binding antibodies to rIX-FP (specifically rFIX, pdFIX and albumin), and binding antibodies to CHO host cell proteins at the following time points: at screening, at 2-4 weeks, 12 weeks following the first infusion of IDELVION, every 3 months thereafter (every 6 months for binding antibodies in children). No subjects developed antibodies to Factor IX, or non-neutralizing antibodies against factor IX, albumin and CHO protein at any of the time points following infusion of IDELVION.

The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, it may be misleading to compare the incidence of antibodies to IDELVION in the studies described above with the incidence of antibodies in other studies or to other products.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no data with IDELVION use in pregnant women to inform on drug-associated risk. Animal reproduction studies have not been conducted using IDELVION. It is not known whether IDELVION can cause fetal harm or affect reproduction capacity when administered to a pregnant woman. IDELVION should be given to a pregnant woman only if clearly needed. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the excretion of IDELVION in human milk, the effect on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for IDELVION and any potential adverse effects on the breastfed infant from IDELVION or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

In clinical studies that included 34 subjects <18 years old, the prophylactic administration with IDELVION every 7 days was successful in prevention of spontaneous bleeding episodes requiring treatment *[see Clinical Studies (14)]*. Of these, 7 subjects were ≥12 and <18 years old; 5 of these subjects switched to a 10- or 14-day prophylactic administration with IDELVION. There were no apparent differences in the safety profile in subjects <18 years as compared to adults *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Compared to adults, incremental rIX-FP recovery appeared to be slightly lower and body weight-adjusted clearance appeared to be higher. Children 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 Dosage and Administration (2.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of IDELVION did not include subjects over 65 years to determine whether or not they respond differently from younger subjects.

11 DESCRIPTION

IDELVION, Coagulation Factor IX (Recombinant), Albumin Fusion Protein (rIX-FP) is a sterile, non-pyrogenic, lyophilized powder to be reconstituted with sterile Water for Injection (sWFI) for intravenous administration. IDELVION is available in single-use vials containing nominally 250, 500, 1000, or 2000 IU of Factor IX formulated with sodium citrate, polysorbate 80, mannitol and sucrose. The actual amount of Factor IX activity in IU is labeled on each vial. After reconstitution of the lyophilized powder, all dosage strengths yield a clear, yellow to colorless solution. IDELVION contains no preservatives.

The active ingredient in IDELVION, recombinant human coagulation Factor IX albumin fusion protein, is a purified protein produced by recombinant DNA technology. It is generated by the genetic fusion of recombinant albumin to recombinant coagulation Factor IX. The genetic fusion of the cDNA of human albumin to the cDNA of human coagulation Factor IX, enables the gene product to be expressed as a single recombinant protein designated as rIX-FP. The Factor IX portion of IDELVION is identical to the Thr148 allelic form of human plasma-derived Factor IX. The cleavable linker between the Factor IX and albumin moieties is derived from the endogenous activation peptide in native Factor IX. rIX-FP remains intact in the circulation until Factor IX is activated, whereupon albumin is cleaved from Factor IX, releasing activated Factor IX (FIXa) when it is needed for coagulation.

IDELVION is manufactured without the use of proteins derived from human or animal source materials. IDELVION is a glycoprotein consisting of 1018 amino acids secreted by a genetically engineered Chinese hamster ovary (CHO) cell line. The CHO cell line secretes rIX-FP into a defined cell culture medium that does not contain hormones and the rIX-FP protein is purified by a process that does not require the use of a monoclonal antibody reagent. The manufacturing

process incorporates three validated virus clearance steps, including virus inactivation by solvent/detergent treatment and virus removal by filtration.

The potency expressed in International Units is determined using an in vitro aPTT-based one-stage clotting assay against CSL Behring's manufacturing reference standard. This internal potency standard has been calibrated against the World Health Organization (WHO) International Standard for Factor IX concentrate by a one-stage clotting assay using synthetic silica and synthetic phospholipid-based reagents.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

IDELVION is a recombinant protein that temporarily replaces the missing coagulation Factor IX needed for effective hemostasis. IDELVION is comprised of genetically fused recombinant coagulation Factor IX and recombinant albumin. Fusion with recombinant albumin extends the half-life of Factor IX *[see Description (11) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

12.2 Pharmacodynamics

The administration of IDELVION increases plasma levels of Factor IX and can temporarily correct the coagulation defect in patients.

12.3 Pharmacokinetics

Adults ≥18 years

The pharmacokinetic (PK) profiles of IDELVION were evaluated following an intravenous injection of a single dose of 25, 50 or 75 IU/kg. The PK parameters were based on plasma Factor IX activity measured by the one-stage clotting assay. Blood samples for PK analysis were collected prior to dosing and up to 336 hours (14 days) after dosing.

Table 5 provides the pharmacokinetic parameters following a single 25 IU/kg, 50 IU/kg, or 75 IU/kg dose of IDELVION.

Table 5. Pharmacokinetic Parameters (Arithmetic Mean, CV%) Following a Single 25 IU/kg, 50 IU/kg, or 75 IU/kg Dose of IDELVION

PK Parameters	rIX-FP 25 (IU/kg) (N=7)	rIX-FP 50 (IU/kg) (N=47)	rIX-FP 75 (IU/kg) (N=8)
IR (IU/dL)/(IU/kg)	1.65 (11)	1.30 (24)	1.08 (20)
C_{max} (IU/dL)	41.1 (13)	66.6 (27)	82.0 (20)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h*IU/dL)	4658 (36)	7482 (28)	9345 (20)
$t_{1/2}$ (hours)	118 (38)	104 (25)	104 (18)
MRT (hours)	153 (24)	143 (23)	145 (14)

PK Parameters	rIX-FP 25 (IU/kg) (N=7)	rIX-FP 50 (IU/kg) (N=47)	rIX-FP 75 (IU/kg) (N=8)
CL (mL/h/kg)	0.57 (31)	0.73 (27)	0.84 (20)
Vss (dL/kg)	0.86 (32)	1.02 (28)	1.20 (23)
Time to 1% Factor IX Activity (days)*	22 (25)	23 (19)	25 (13)
Time to 3% Factor IX Activity (days)*	14 (19)	17 (19)	18 (13)
Time to 5% Factor IX Activity (days)*	10 (25)	13 (20)	15 (13)

* = Estimated time to mean Factor IX activity maintained above the pre-specified percent (%)
IR = incremental recovery recorded 30 minutes after injection; AUC = area under the Factor IX activity time curve; $t_{1/2}$ = half-life; MRT = mean residence time; CL = body weight adjusted clearance; Vss = body weight adjusted volume of distribution at steady-state.

IDELVION PK parameters following single or repeat dosing for up to 30 weeks were similar.

Subjects <18 years

Pharmacokinetics parameters of IDELVION were evaluated in 5 adolescents (12 to <18 years of age) and 27 children (0 to <12 years of age) in open-label, multi-center studies following a 50 IU/kg intravenous injection of IDELVION. The PK samples were collected prior to dosing and at multiple time points up to 336 hours (14 days) after dosing.

Table 6. summarizes the PK parameters calculated from the pediatric data of 32 subjects, 0 to <18 years of age. The parameters estimated were based on the plasma Factor IX activity over time profile. Compared to adults, incremental recovery is lower (15% to 27%) and body weight-adjusted clearance is higher (45% to 62%) in children.

Table 6. Pharmacokinetic Parameters (Arithmetic Mean, CV%) of IDELVION Following a Single 50 IU/kg Dose

PK Parameters	0 to <6 years (N=12)	6 to <12 years (N=15)	12 to <18 years (N=5)
IR (IU/dL)/(IU/kg)	0.95 (22)	1.06 (23)	1.11 (28)
C_{max} (IU/dL)	48.3 (19)	52.9 (23)	55.3 (28)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h*IU/dL)	4583 (33)	5123 (31)	5347 (48)
$t_{1/2}$ (hours)	90 (13)	93 (21)	87 (36)
MRT (hours)	123 (14)	129 (19)	119 (31)
CL (mL/h/kg)	1.18 (28)	1.06 (29)	1.08 (39)
Vss (dL/kg)	1.42 (24)	1.32 (20)	1.16 (14)

PK Parameters	0 to <6 years (N=12)	6 to <12 years (N=15)	12 to <18 years (N=5)
Time to 1% Factor IX Activity (days) *	17 (29)	20 (22)	19 (37)
Time to 3% Factor IX Activity (days) *	12 (32)	14 (22)	13 (38)
Time to 5% Factor IX Activity (days) *	9 (32)	11 (26)	11 (38)

* = Estimated time to mean Factor IX activity maintained above the pre-specified percent (%)
IR = incremental recovery recorded 30 minutes after injection; AUC = area under the Factor IX activity time curve; $t_{1/2}$ = 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

Nonclinical studies evaluating the carcinogenic potential of IDELVION have not been conducted.

No macroscopic or microscopic pathologies in reproductive organs were observed in animals dosed every day for 28 days with 6.7 times the maximum recommended prophylactic clinical dose of 75 IU/kg IDELVION. No animal studies regarding impairment of fertility following IDELVION dosing were conducted.

14 CLINICAL STUDIES

The safety and efficacy of IDELVION were evaluated in a prospective, open-label, multicenter clinical study of 63 male PTPs with hemophilia B (≤2% endogenous Factor IX activity) who received at least one infusion of IDELVION as part of on-demand treatment of bleeding episodes, perioperative management of major and minor surgical, dental, or other invasive procedures, routine prophylaxis once every 7-, 10- or 14-day intervals, or pharmacokinetic evaluation. Subjects were aged 12 to 61 years; including 7 adolescent subjects aged 12 to 17. Subjects were treated for up to 27 months.

On-demand Control and Prevention of Bleeding Episodes

A total of 358 bleeding events were treated with IDELVION. Among them, 204 (57%) bleeding events were spontaneous, 140 (39%) events were traumatic and 14 (4%) events were unknown. In addition, a total of 267 (75%) episodes were joint bleeding events.

Overall treatment efficacy was assessed for each bleeding episode by the investigator based on a 4-point scale of excellent, good, moderate, or poor/no response. The efficacy of IDELVION for the on-demand control and prevention of bleeding episodes is summarized in Table 7.

Table 7. Efficacy* of IDELVION for the On-demand Control and Prevention of Bleeding Episodes

Number of Bleeding Episodes Requiring Treatment (n = 358)	
Number of injections to treat bleeding episodes	
1 injection, n (%)	335 (94)
2 injections, n (%)	18 (5)
>2 injections, n (%)	5 (1.4)
Assessment of Efficacy*	
Excellent or Good, n (%)	337 (94)
Moderate, n (%)	9 (2.5)
Poor/no response, n (%)	1 (0.3)

* **Excellent:** Pain relief and/or unequivocal improvement in objective signs of bleeding and no additional infusion required in order to achieve hemostasis; **Good:** Definite pain relief and/or improvement in signs of bleeding at approximately 8 hours after the first infusion, but may require a second infusion; **Moderate:** Probable or slight beneficial effect, and requires more than two infusions to achieve hemostasis; **Poor/no response:** No improvement at all or condition worsens, additional hemostatic intervention is required. Responses evaluated at approximately 24 hours after treatment.

Perioperative Management of Bleeding

In three clinical studies, 13 subjects received IDELVION for perioperative management of 15 surgical procedures. Dose was individualized based on subject's PK and clinical response to treatment. The 15 surgical procedures included a double mastectomy, four knee replacements, a hemorrhoidectomy, a rhinoplasty, a nevus excision, an ankle arthroplasty, an endoscopic mucosal resection, four complicated dental surgeries and one uncomplicated dental surgery. Two of the four dental surgeries were performed in children <12 years of age.

The efficacy analysis of IDELVION in perioperative management included 12 surgeries in 10 PTPs between 12 and 61 years of age and 3 surgical procedures in 3 children <12 years of age undergoing a major or minor surgical procedure, including dental surgeries. Hemostasis was assessed by the investigator/surgeon at wound closure (intraoperative assessment), 72 hours after surgery or at hospital discharge and at the end of the surgical substudy using a 4-point scale of: excellent, good, fair or none. Of the 15 surgeries included in the intraoperative assessment of hemostatic response, 12 surgeries were assessed as excellent (n=11) or good (n=1), and three minor surgeries were not rated. At hospital discharge or at the end of the surgical substudy, 14 surgical procedures had a rating of excellent (n=13) or good (n=1), and one surgery was not rated.

Routine Prophylaxis

Of the 63 subjects treated with IDELVION, twenty-three PTPs received IDELVION only for the treatment of bleeding episodes during the first 6 months of the study. Nineteen of these PTPs switched to once weekly prophylaxis with additional median duration of 10 months.

Based on the analysis of the 19 subjects treated with IDELVION for on-demand therapy and weekly prophylaxis, the median annualized spontaneous bleeding rate (AsBR) during

prophylaxis treatment was zero (range: 0 to 4.2), as compared to 15.4 (range: 2 to 39.5) during on-demand treatment. Based on the Poisson model, prophylaxis treatment with IDELVION resulted in a 96% reduction in the annualized spontaneous bleeding rate.

The median annualized bleeding rate (total ABR – spontaneous and traumatic) during prophylaxis treatment was 1.6; (range: 0 to 21.1), as compared to 19.2; (range: 2 to 46.1) during on-demand treatment. Based on the Poisson model, prophylaxis treatment with IDELVION resulted in an 89% reduction in the annualized bleeding rate.

Table 8. Comparison of Annualized Bleeding Rates for Subjects Treated for On-demand Therapy and Weekly Prophylaxis

Bleeding Episode Etiology	On-demand (n=19)*	Weekly Prophylaxis (n=19)*	Percent Reduction with Prophylaxis (n=19)*
Spontaneous			
Mean (SD)	14.6 (8.42)	0.7 (1.17)	96.0 (5.54)
Median	15.4	0	100
IQR	8.0, 18.0	0, 1.0	90.5, 100
Range	2.0, 39.5	0, 4.2	82.8, 100
Total†			
Mean (SD)	20.8 (9.19)	2.9 (4.81)	88.8 (17.76)
Median	19.2	1.6	90.9
IQR	16.7, 25.8	0, 4.1	81.2, 100
Range	2.0, 46.1	0, 21.1	54.3, 100

* Based on matched pairs design

† Total includes spontaneous and traumatic bleeds

IQR=interquartile range, defined for 25th percentile and 75th percentile; SD=standard deviation; Subjects evaluable for efficacy are subjects who received at least one dose of on-demand treatment, and one dose of prophylaxis treatment.

Forty subjects received weekly routine prophylaxis. Thirty-seven subjects completed 6 months of once weekly prophylaxis. Of these, 21 subjects switched to a 14-day interval with 50-75 IU/kg of IDELVION with a median duration of 12.7 months. Prior to switching, these 21 subjects were well controlled with IDELVION (did not require dose adjustments or experience spontaneous bleeding 1 month prior to switch and were maintained on a prophylaxis dose of ≤40 IU/kg every 7 days).

The median AsBRs for the 21 subjects treated with weekly and 14-day prophylaxis were zero (range: 0 to 4.5) and zero (range: 0 to 7.3), respectively (summarized in Table 9). In addition, the median AsBRs for the 7 subjects treated with weekly and 10-day prophylaxis were zero (range: 0 to 0) and zero (range: 0 to 0.9), respectively.

Table 9. Comparison of Annualized Spontaneous Bleeding Rate (AsBR) by Prophylaxis Regimen for Subjects in the Clinical Trial

Bleeding Episode Etiology	Weekly Prophylaxis (n=21)*	14-day Prophylaxis (n=21)*
Spontaneous		
Mean (SD)	0.28 (1.01)	1.07 (2.1)
Median	0	0
IQR	0, 0	0, 1
Range	0, 4.5	0, 7.3

* Based on a matched pairs design
IQR = interquartile range; SD = Standard deviation

15 REFERENCES

1. Wilmot HV, Hogwood J, Gray E. Recombinant factor IX: discrepancies between one-stage clotting and chromogenic assays. *Haemophilia* 2014, 1-7.
2. Fritsma GA, Dembitzer FR, Randhawa A, et al. Recommendations for Appropriate Activated Partial Thromboplastin Time Reagent Selection and Utilization. *Am J Clin Pathol* 2012;137:904-908.
3. Sommer JM, Buyue Y, Bardan S, Peters RT, Jiang H, Kamphaus G, Gray E, Pierce GF. Comparative field study: impact of laboratory assay variability on the assessment of recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) activity. *Thrombosis and Haemostasis* 2014, 112(5):932-40.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

IDELVION is supplied as a lyophilized powder in single-use vials containing the labeled amount of Factor IX activity, expressed in international units (IU).

IDELVION is packaged with 2.5 mL (for reconstitution of 250, 500 or 1000 IU vials) or 5 mL (for reconstitution of 2000 IU vials) of Sterile Water for Injection, USP, one Mix2Vial filter transfer set, and one sterile alcohol swab. Components are not made with natural rubber latex.

Nominal Strength (International Units)	Fill Size Color Indicator	Kit NDC
250	Orange	69911-864-02
500	Blue	69911-865-02
1000	Green	69911-866-02
2000	Purple	69911-867-02

Storage and Handling

- Store IDELVION in its package to protect from light.
- Store the IDELVION package in the refrigerator or at room temperature 2-25°C (36 to 77°F). Do not freeze.
- Do not use IDELVION or the Sterilized Water for Injection diluent beyond the expiration date printed on the carton and vial labels.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- Advise patients to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).
- Advise patients to report any adverse reactions or problems following IDELVION administration to their healthcare provider.
- Inform patients of the early signs and symptoms of hypersensitivity or allergic reactions (including hives, generalized urticaria, chest tightness, wheezing, and hypotension). Instruct patients to discontinue use of IDELVION and contact their healthcare provider and/or seek immediate emergency care if these symptoms occur *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Advise patients to contact their healthcare provider or hemophilia treatment center for further treatment and/or assessment if they experience a lack of clinical response to Factor IX replacement therapy, as in some cases this may be a manifestation of an inhibitor *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Manufactured by:
CSL Behring GmbH
35041 Marburg, Germany

for:
CSL Behring Recombinant Facility AG
Bern 22, Switzerland 3000
US License No. 2009

Distributed by:
CSL Behring LLC
Kankakee, IL 60901 USA

IDELVION® is manufactured under a license by Novozymes Biopharma A/S, Bagsvaerd, Denmark (US patents pending).

Mix2Vial® is a trademark of West Pharmaceutical Services, Inc. or one of its subsidiaries.

FDA-Approved Patient Labeling

IDELVION® (eye del' vee on),
Coagulation Factor IX (Recombinant), Albumin Fusion Protein

This leaflet summarizes important information about IDELVION. Please read it carefully before using IDELVION. This information does not take the place of talking with your healthcare provider, and it does not include all of the important information about IDELVION. If you have any questions after reading this, ask your healthcare provider.

What is IDELVION?
IDELVION, Coagulation Factor IX (Recombinant), Albumin Fusion Protein is an injectable medicine used to replace clotting factor (Factor IX) that is missing in people with hemophilia B (also called congenital Factor IX deficiency or Christmas disease). Hemophilia B is an inherited bleeding disorder that prevents blood from clotting normally. IDELVION is used in children and adults with hemophilia B to control and prevent bleeding episodes. Your healthcare provider may give you IDELVION when you have surgery. IDELVION can reduce the number of bleeding episodes when used regularly (prophylaxis).

Who should not use IDELVION?
You should not use IDELVION if you:

- have had life-threatening hypersensitivity reactions to IDELVION
- are allergic to hamster proteins
- are allergic to any ingredients in IDELVION

Tell your healthcare provider if you have had an allergic reaction to any Factor IX product prior to using IDELVION.

Tell your healthcare provider if you are pregnant or breast-feeding because IDELVION may not be right for you.

What should I tell my healthcare provider before using IDELVION?
You should tell your healthcare provider if you:

- have or had any medical problems
- take any medicines, including prescription and non-prescription medicines, such as over-the-counter medicines, supplements, or herbal remedies
- have any allergies, including allergies to hamster proteins
- are breastfeeding. It is not known if IDELVION passes into your milk and if it can harm your baby.
- are pregnant or planning to become pregnant. It is not known if IDELVION may harm your unborn baby.

- have been told that you have inhibitors to Factor IX (because IDELVION may not work for you).

How should I administer IDELVION?

- IDELVION is given directly into the bloodstream.
- IDELVION should be administered as ordered by your healthcare provider.
- You should be trained on how to do injections by your healthcare provider or hemophilia treatment center. Many people with hemophilia B learn to inject IDELVION by themselves or with the help of a family member. See the step-by-step guide (Instructions for Use) provided at the end of this leaflet for directions on mixing and infusing IDELVION.
- Your healthcare provider will tell you how much IDELVION to use based on your weight, the severity of your hemophilia B, and where you are bleeding.
- You may need to have blood tests done after getting IDELVION to be sure that your blood level of Factor IX is high enough to clot your blood.
- Call your healthcare provider right away if your bleeding does not stop after taking IDELVION.

What are the possible side effects of IDELVION?

Allergic reactions may occur with IDELVION. Call your healthcare provider right away and stop treatment if you get a rash or hives, itching, tightness of the chest or throat, difficulty breathing, light-headedness, dizziness, nausea, or decrease in blood pressure.

Your body can make antibodies, called inhibitors, against Factor IX which may stop IDELVION from working properly. Your healthcare provider may need to test your blood for inhibitors from time to time.

IDELVION may increase the risk of forming abnormal blood clots in your body, especially if you have risk factors for developing blood clots. Call your healthcare provider if you have chest pain, difficulty breathing, leg tenderness or swelling.

A common side effect of IDELVION is headache.

This is not the only side effect possible with IDELVION. To learn more, talk to your healthcare provider or pharmacist. Tell your healthcare provider about any side effect that bothers you or does not go away.

What are the IDELVION dosage strengths?
IDELVION comes in four different dosage strengths: 250, 500, 1000 or 2000 IU. The actual strength of IDELVION is printed on the carton and vial label. The labeling of the four dosage strengths are color-coded as follows:

Fill Size Color Indicator	Nominal Strength
Orange	250 IU
Blue	500 IU
Green	1000 IU
Purple	2000 IU

Always check the actual dosage strength printed on the label to make sure you are using the strength prescribed by your healthcare provider.

How should I store IDELVION?
- Store vial in original carton to protect from light.
- Store at 2-25°C (36-77°F). Do not freeze.
- Do not use IDELVION after the expiration date printed on the label.
- The reconstituted product (after mixing dry product with diluent) must be used within 4 hours and cannot be stored or refrigerated. Discard any IDELVION left in the vial at the end of your infusion.

What else should I know about IDELVION?
- Do not use IDELVION for a condition for which it is not prescribed.
- Do not share IDELVION with other people, even if they have the same symptoms that you have.

Instructions for Use

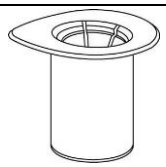
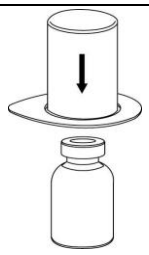
For intravenous use after reconstitution only.
Do not attempt to do an intravenous injection unless you have been taught how by your healthcare provider or hemophilia center.

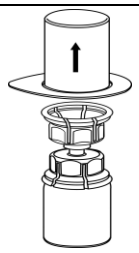
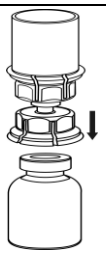
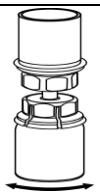
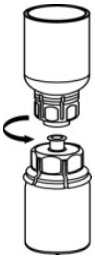
Always follow the specific instructions given by your healthcare provider. The steps listed below are general guidelines for using IDELVION. If you are unsure of the instructions, call your healthcare provider before using IDELVION. Call your healthcare provider right away if bleeding is not controlled after using IDELVION. Your healthcare provider will prescribe the dose that you should take. You may need to have blood tests from time to time. Talk to your

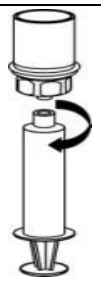
healthcare provider before traveling. Dispose of all unused solution, empty vial(s), and other used medical supplies in an appropriate medical waste container.

- Always work on a clean, flat surface and wash your hands before performing the mixing (reconstitution) procedures.
- Mix (reconstitute) IDELVION using the diluent (Sterile Water for Injection) and transfer device (Mix2Vial) provided in the kit.
- To give an injection, you will also need a syringe and suitable needle (not provided).
- If a package is opened or damaged, do not use and contact your healthcare provider.
- Do not use IDELVION beyond the expiration date on the vial label and carton.
- Look at the mixed (reconstituted) solution. Do not use IDELVION if the reconstituted solution is cloudy, contains any particles, or is discolored.
- IDELVION is for single use only. Contains no preservatives. Discard partially used vials.
- Ensure the vials of IDELVION and the Sterile Water for Injection are at room temperature before mixing.
- Follow the reconstitution instructions as described in Table 1.

Table 1: IDELVION Reconstitution Instructions

1. Place the IDELVION vial, diluent vial, and Mix2Vial® transfer set on a flat surface.	
2. Remove flip caps from the IDELVION and Sterile Water for Injection (diluent) vials.	
3. Wipe the stoppers with the sterile alcohol swab provided and allow to dry prior to opening the Mix2Vial transfer set package.	
4. Open the Mix2Vial transfer set package by peeling away the lid (Fig. 1). Do not remove the device from the package.	 Fig. 1
5. Place the diluent vial on a flat surface and hold the vial tightly. Grip the Mix2Vial transfer set together with the clear package and push the plastic spike at the blue end of the Mix2Vial transfer set firmly through the center of the stopper of the diluent vial (Fig. 2).	 Fig. 2

6. Carefully remove the clear package from the Mix2Vial transfer set. Do not remove the Mix2Vial transfer set or touch the exposed end of the device (Fig. 3).	 Fig. 3
7. With the IDELVION vial placed firmly on a flat surface, invert the diluent vial with the Mix2Vial transfer set attached and push the plastic spike of the transparent adapter firmly through the center of the stopper of the IDELVION vial (Fig. 4). The diluent will automatically transfer into the IDELVION vial.	 Fig. 4
8. With the diluent and IDELVION vial still attached to the Mix2Vial transfer set, gently swirl the IDELVION vial to ensure that the powder is fully dissolved (Fig. 5). Do not shake the vial. The reconstituted solution should be a clear or yellow to colorless solution. Do not use if particulate matter or discoloration is observed.	 Fig. 5
9. With one hand, grasp the IDELVION side of the Mix2Vial transfer set and with the other hand grasp the blue diluent-side of the Mix2Vial transfer set, and unscrew the set into two pieces (Fig. 6).	 Fig. 6
10. Draw air into an empty, sterile syringe. While the IDELVION vial is upright, screw the syringe to the Mix2Vial transfer set. Inject air into the IDELVION vial.	
11. While keeping the syringe plunger pressed, invert the system upside down and draw the concentrate into the syringe by pulling the plunger back slowly (Fig. 7).	 Fig. 7

12. Disconnect the filled syringe by unscrewing it from the Mix2Vial transfer set (Fig. 8).	 Fig. 8
13. Use immediately or within 4 hours of reconstitution. Keep solution at room temperature. Do not refrigerate after reconstitution.	
14. If the dose requires more than one vial, use a separate, unused Mix2Vial transfer set and Sterile Water for Injection (diluent) vial for each product vial. Repeat steps 10-12 to pool the contents of the vials into one syringe.	
15. Record treatment – Remove the peel-off portion of the label from each vial used and affix it to the patient's treatment diary/log book.	

Administration (intravenous injection)

- Do not mix IDELVION in the same tubing or container with other medicinal products.
- Attach the syringe containing the reconstituted IDELVION solution to a sterile infusion set and give an injection as directed by your healthcare provider or hemophilia treatment center.
- Administer intravenously. Do not exceed infusion rate 10 mL per minute.

Resources at CSL Behring available to the patient:
For Adverse Reaction Reporting contact:
CSL Behring Pharmacovigilance Department at 1-866-915-6958

Contact CSL Behring to receive more product information:
Reimbursement Services 1-800-676-4266

For more information, visit www.IDELVION.com

Manufactured by:
CSL Behring GmbH
35041 Marburg, Germany

for:
CSL Behring Recombinant Facility AG
Bern 22, Switzerland 3000

US License No. 2009

Distributed by:
CSL Behring LLC
Kankakee, IL 60901 USA

IDELVION® is manufactured under a license by Novozymes Biopharma A/S, Bagsvaerd, Denmark (US patents pending).

Mix2Vial® is a trademark of West Pharmaceutical Services, Inc. or one of its subsidiaries.

Issued: 3/2016

1.6.3.2　米国添付文書（和訳）

米国における添付文書（和訳）を次ページ以降に添付した。

添付文書の重要点（ハイライト）

これらの重要点（ハイライト）には、IDELVION®を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報は盛り込まれていない。
IDELVION の添付文書（全文）を参照すること。

IDELVION 遺伝子組換え第 IX 因子アルブミン融合タンパク質
静注用粉末注射剤（溶解液付）
米国初回承認：2016

----------効能・効果----------

IDELVION, 遺伝子組換え第 IX 因子アルブミン融合タンパク質（rIX-FP）は、成人及び小児の血友病 B（先天性第 IX 因子欠乏症）患者を対象とした、以下を適応とする抗血友病因子である。:

- 出血の予防及び治療
- 周術期の出血の管理
- 出血予防又は出血の発現頻度を低減するための定期補充療法

使用制限:

IDELVION は、血友病 B 患者の免疫寛容誘導を適応としない（1）。

----------用法・用量----------

用時溶解後、静脈内投与すること

- IDELVION は、1 バイアル中に表示量の血液凝固第 IX 因子（FIX）（国際単位［IU］）を含有する。(2.1)
- 体重 1 kg あたり 1 IU の IDELVION の投与は、以下のように循環血漿中の第 9 因子活性の増加が期待できる：
  - 青年及び成人: 1.3 IU/dL per IU/kg (2.1)
  - 小児 (12 歳以下): 1 IU/dL per IU/kg (2.1)
- 静脈内投与。毎分 10mL の注入速度を超えないこと。(2 3)

出血時及び周術期の出血管理及び予防：

- 投与量及び治療期間は、第 IX 因子欠乏の重症度、出血の部位と範囲、臨床症状、年齢及び第 IX 因子の回収率による。(2.1)
- **必要量の算出：**
- 必要量（IU）＝体重（kg）×血液凝固第 IX 因子の目標上昇値（正常レベルの%又は IU/dL）×生体内回収率の逆数［(IU/kg)/(IU/dL)］（2.1）
- 患者の臨床症状及び反応に応じて用量を調節すること(2.1) **定期補充療法：**
- 12 歳以上の患者: 7 日ごとに体重あたり 25～40 IU/kg 本投与量によりコントロール可能な場合は、14 日ごとに体重あたり 50～75 IU/kg に変更できる。(2.1)
- 12 未満の患者: 7 日ごとに、体重あたり 40-55 IU/kg(2.1)

----------剤形及び含量----------

IDELVION は、単回使用バイアル中に凍結乾燥粉末として表示量 250、500、1000 又は 2000 IU の血液凝固第 IX 因子を含有する（3）。

----------禁忌----------

IDELVION 及びハムスタータンパク質を含む IDELVION の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと（4）。

----------警告及び使用上の注意----------

- 第 IX 因子含有製剤では、アナフィラキシーを含む過敏症反応が報告されている。過敏症反応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。（5.1）
- 第 IX 因子含有製剤の投与を受けている患者で、中和抗体（インヒビター）の発生が確認されている。予想された血漿中第 IX 因子活性レベルを達成できない場合、又は適切な用量を投与しても出血をコントロールできない場合には、第 IX 因子インヒビター濃度を測定する検査を実施すること（5.2、5.5）
- 第 IX 因子含有製剤使用時には、血栓塞栓症（肺塞栓症、静脈血栓症、動脈血栓症など）が発現する可能性がある。（5.3）
- 第 IX 因子インヒビター及び第 IX 因子に対するアレルギー反応の既往を有する血友病 B 患者では、第 IX 因子含有製剤による免疫寛容誘導後のネフローゼ症候群が報告されている。（5.4）
- 第 IX 因子活性検査の結果は、活性化部分トロンボプラスチン時間の測定に用いた試薬の種類によって異なる可能性がある。（5.5）

----------副作用----------

臨床試験で最も高頻度に認められた副作用（発現率 1%以上）は、頭痛であった（6）。

副作用の疑いがある場合には、CSL Behring Pharmacovigilance Department（1-866-915-6958）又は FDA（1-800-FDA-1088 もしくは www.fda.gov/medwatch）まで連絡すること。

----------特別な患者集団への投与----------

小児：より高い体重 1 kg あたりの用量又はより高頻度の投与が必要となる場合がある。（8.4）

患者に伝えるべき情報及び FDA 承認済みの患者向説明文書に関しては 17 項を参照のこと。

発効日：3/2016

添付文書（全文）：目次*

1. 効能効果 2
2. 用法・用量 2
2.1. 用量 2
2.2. 調製及び溶解 4
2.3. 投与 6
3. 剤形及び含量 6
4. 禁忌 6
5. 警告及び使用上の注意 6
5.1. 過敏症反応 6
5.2. インヒビター 6
5.3. 血栓塞栓性合併症 6
5.4. ネフローゼ症候群 7
5.5. 臨床検査のモニタリング 7
6. 副作用 7
6.1. 臨床試験成績 7
6.2. 免疫原性 7
8. 特別な患者集団への投与 8
8.1. 妊娠 8
8.2. 授乳婦 8
8.4. 小児への投与 8
8.5. 高齢者への投与 8
11. 性状 8
12. 臨床薬理 9
12.1. 作用機序 9
12.2. 薬力学 9
12.3. 薬物動態 9
13. 非臨床毒性 11
13.1. がん原性、変異原性、生殖発生毒性 11
14. 臨床試験 11
15. 参考文献 13
16. 包装／貯法及び取扱い上の注意 14
17. 患者に伝えるべき情報 14

* 添付文書（全文）で省略された項目又は下位項目は記載していない。

1.　　添付文書（全文）

1. 効能効果

IDELVION、遺伝子組換え第IX因子アルブミン融合タンパク質は、すべての血友病B（先天性第IX因子欠乏症）患者を対象とした、以下を適応とする抗血友病因子である。

- 出血の予防及び治療
- 周術期の出血の管理
- 出血予防又は出血の発現頻度を低減するための定期補充療法

使用制限:
IDELVION は、血友病 B 患者の免疫寛容誘導を適応としない。

2. 用法・用量

添付溶解液で用時溶解後、静脈内投与すること。

2.1. 用量

- IDELVION は、1 バイアル中に表示量の第 IX 因子（FIX）（国際単位［IU］）を含有する。表示量は外箱及びバイアルに記載されている。
- IDELVION の用法・用量及び投与期間は、第 IX 因子欠乏の程度、出血の部位及び程度、並びに患者の臨床症状, 年齢及び第 IX の回収率による。
  IDELVION の必要量は、体重 1 kg あたり 1 IU の IDELVION を投与することにより、循環血漿中第 IX 因子レベルが、12 歳以上の患者で平均 1.3 IU/dL、12 歳未満の患者で 1.0 IU/dL 上昇するという経験的知見に基づき算出する。出血治療に対する IDELVION の必要量は、以下の式を用いて算出する。

必要量（IU） = 体重（kg）×第 IX 因子の目標上昇値（正常レベルの%又は IU/dL）×
（生体内回収率の逆数［(IU/kg)/(IU/dL)］）

又は

第 IX 因子の目標上昇値 IU/dL（又は正常レベルの%）＝用量（IU）×生体内回収率
［(IU/dL)/(IU/kg)］/体重（kg）

- 個々の患者の臨床症状及び反応に応じて用量を調節すること。

出血時の止血及び出血予防
出血エピソード時及び周術期の止血及び出血予防における用法・用量の目安を表 1 に示す。血漿中第 IX 因子活性レベルが表 1 に概要を示すレベル（正常値の%又は IU/dL）以上が維持されるよう投与目標を設定すること。

表１　出血の管理及び予防における用法・用量

出血の種類	必要となる血漿循環中第 IX 因子レベル（%）（IU/dL）	投与頻度（時間）	投与期間（日）*
軽度又は中等度 出血性関節症、筋肉内出血（腸腰筋を除く）又は口腔内出血	*30～60*	*48～72*	少なくても１日, 血が止まり治癒するまで。 ほとんどの出血には単回投与で十分である
重度 生命を脅かす出血、腸腰筋、頭蓋内、咽頭後を含む深部筋肉内出血	*60～100*	*48～72*	7-14 日間, 血が止まり治癒するまで週 1 回維持投与する。

*血友病管理の WFH ガイドラインを適用

周術期の出血管理
周術期の出血管理のための、IDELVION の投与量のガイドを表２に示す。

表２　周術期の出血管理における用法・用量

手術の種類	**必要となる血漿循環中第 IX 因子レベル（%）（IU/dL）**	**投与頻度（時間）**	**投与期間（日）***
小手術 （合併症を伴わない抜歯など）	50～80	48～72	少なくとも１日あるいは、治癒するまで。ほとんどの小手術に対して、単回投与は十分である
大手術 (頭蓋内、咽頭、咽頭後、後腹膜を含む)	60～100（初期レベル）	48～72	7-14 日間あるいは、出血が止まり治癒するまで週 1～2 回維持投与する。 最初の１週間は出血が止まり治癒されるまでは 48～72 時間ごとに反復投与する。その後、週 1～2 回維持投与する。

*血友病管理の WFH ガイドラインを適用

定期補充療法
12 歳以上の患者への推奨用量は、7 日ごとに体重あたり IDELVION 25～40 IU/kg である。本レジメンでコントロール可能な患者は、14 日ごとに体重あたり IDELVION 50～75 IU/kg に変更できる［*臨床試験（14）参照*］。

12 歳未満の患者への推奨用量は、7 日ごとに体重あたり 40～55 IU/kg である。

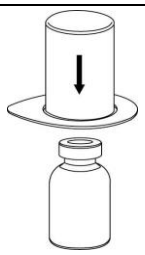
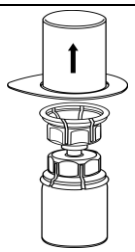
患者ごとの反応に応じ、投与レジメンを調節すること。

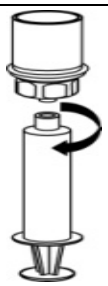
2.2. 調製及び溶解

以下の手順は、IDELVION の調製及び溶解に関する一般ガイドラインとして示す。

- 常に清潔な机上表面で作業し、以下の手順を実行する前に手を洗う。
- IDELVION は、無菌操作法を用いて溶解する。
- 溶解液（注射用水）及びキット内に提供されるトランスファーデバイス（Mix2Vial）を用い、IDELVION を溶解する。
- 投与時には、注射器及び適正な注射針を用意する（提供されない）。
- 溶解する前に、IDELVION のバイアル及び溶解液が室温であることを確認する。
- 表 3 の記載に従い、溶解を実行する。

表 3　IDELVION の溶解法

1. IDELVION バイアル、溶解液バイアル及び Mix2Vial® トランスファーセットを水平の台に置く。	
2. IDELVION バイアル及び溶解液バイアルのフリップキャップをはずす。	
3. Mix2Vial トランスファーセットの包装容器の開封前に、両方のバイアルの栓を添付のアルコール綿で拭き、乾いた状態にしておくこと。	
4. Mix2Vial トランスファーセットの包装容器の蓋を剥がす。［*図 1*］　Mix2Vial トランスファーセットは透明な包装から取り出さないこと。	 Fig. 1
5. 溶解液バイアルを水平の台に置き、しっかりと握る。溶解液バイアルを水平の台に置き、しっかりと握る。Mix2Vial トランスファーセットを透明な包装に入れたままの状態で取り、青色側アダプターの穿刺部を、溶解液バイアルのゴム栓にまっすぐ下向きに刺し込む。［*図 2*］	 Fig. 2
6. Mix2Vial トランスファーセットの透明な包装を慎重に取り外す。このとき、透明な包装のみを取り外し、Mix2Vial トランスファーセットを引き上げないよう、デバイスの先端部分に触れないように注意する (Fig. 3).	 Fig. 3
7. IDELVION バイアルを水平な台に置き、Mix2Vial トランスファーセットを付けた溶解液バイアルを逆さまにして、透明側アダプターの穿刺部を IDELVION バイアルのゴム栓にまっすぐ下向きに刺し込む。［*図 4*］このとき、溶解液が IDELVION バイアル中に移行する。	 Fig. 4

8. 溶解液と Mix2Vial トランスファーセットを付けたまま、IDELVION バイアルを緩やかに揺り動かして完全に溶解する。［*図 5*］　バイアルを振らないこと。要介護の溶液は、無色あるいは黄色の透明な液である。粒子状物質や変色が認められた場合は、使用しないこと。	 Fig. 5
9. 片手で Mix2Vial トランスファーセットの IDELVION バイアル側のアダプター部分をつかみ、もう片方の手で Mix2Vial トランスファーセットの青色側アダプター部分をつかみ、回しながら Mix2Vial トランスファーセットを 2 つに分ける。［*図 6*］	 Fig. 6
10. 空の滅菌済注射器に空気を吸い込む。IDELVION バイアルが直立した状態で、注射器を Mix2Vial トランスファーセットのルアーロックに回しながら接続し、IDELVION バイアルの中に空気を注入する。	
11. 注射器のプランジャーを押したまま上下逆さまにして、プランジャーをゆっくりと引っ張りながら薬液を注射器の中に吸引する。［*図 7*］	 Fig. 7
12. 薬液が注射器の中に移行したら、Mix2Vial トランスファーセットを回しながら注射器から取り外す。［*図 8*］	 Fig. 8
13. 溶解後は速やかに、又は 4 時間以内に投与を開始すること。調整後は室温に保存すること。冷蔵はしないこと。	
14. 投与でバイアルが 2 個以上必要な場合は、各製剤バイアルに対し未使用の Mix2Vial トランスファーセット及び溶解液（希釈液）バイアルを別個に用意すること。10～12 の手順を繰り返し、バイアルの内容物を注射器内に入れる。	

2.3. 投与

静脈内投与のみ

- IDELVION を同じチューブや容器内に他の製剤と一緒に混合や処方をしないこと。
- 投与する前及び溶液や容器がチェック可能な場合はいつでも、最終溶液を目視検査し、粒子状物質及び変色をチェックする。粒子状物質や変色が認められる場合は使用しないこと。
- IDELVION 溶液の入った注射器を滅菌済点滴用セットに取り付け、静脈内に投与する。点滴速度は、10 mL/分を超えない範囲で各患者が快適な速度に設定する。
- 調整後 4 時間以内に室温で投与すること。残液は廃棄すること。

3. 剤形及び含量

IDELVIONは白色から淡黄色の凍結乾燥粉末であり、表示量250、500、1000又は2000IUの血液凝固第IX因子を含有する単回使用バイアルで供給される。実際の第IX因子の活性は各バイアル及び包装に記載される。

4. 禁忌

IDELVION は、IDELVION 又はハムスタータンパク質を含む IDELVION の成分に対する既知の過敏症のある患者には禁忌である［*警告及び使用上の注意*（5.1）参照］。

5. 警告及び使用上の注意

5.1. 過敏症反応

第IX 因子含有製剤では、アナフィラキシーを含む過敏症反応が報告されている。アナフィラキシー又は過敏症反応（蕁麻疹、全身性蕁麻疹、胸部絞扼感、喘鳴、低血圧など）の徴候又は症状が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

IDELVION は、微量のチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）由来タンパク質を含有する。本剤の投与を受けた患者では、これらの非ヒト哺乳類タンパク質に対する過敏症が現れるおそれがある。

5.2. インヒビター

第 IX 因子に対する中和抗体（インヒビター）が発生する場合がある。IDELVION を投与したすべての患者に対し、適切な臨床観察又は臨床検査によりインヒビター発生をモニターすること。予想された血漿中第 IX 因子活性レベルが達成できない、又は適切な用量で出血をコントロールできない場合には、第 IX 因子インヒビターの濃度を測定すること。

第 IX 因子インヒビターが発生した患者は、第 IX 因子を再投与した場合に、重度の過敏症反応又はアナフィラキシーが発現するリスクが高い。アレルギー反応を呈する患者については、インヒビターの存在を検査し、インヒビターが認められた患者については、特に本剤への曝露早期に、急性過敏症反応の徴候及び症状を密接にモニターすること *［警告及び使用上の注意(5.1)参照］*

5.3. 血栓塞栓性合併症

第 IX 因子含有製剤を使用すると、血栓塞栓症（肺塞栓症、静脈血栓症、動脈血栓症など）が起こる場合がある。第 IX 因子製剤使用に伴う血栓塞栓症の潜在的リスクが考えられることから、肝疾患又は線維素溶解が認められる患者、手術期の患者、血栓塞栓イベント又は播種性血管内凝固のリスク要因を有する患者に IDELVION を投与する場合は、血栓塞栓症及び消費性凝固障害の初期徴候をモニターすること。

5.4. ネフローゼ症候群

第 IX 因子インヒビター及びアレルギー反応の既往を有する血友病 B 患者では、免疫寛容誘導を試みた後のネフローゼ症候群が報告されている。免疫寛容誘導に対する IDELVION 使用の有効性及び安全性は確立されていない。

5.5. 臨床検査のモニタリング

- 凝固一段法を用いて血漿中第 IX 因子活性レベルを観察し、適切な第 IX 因子レベルが達成、維持されていることを確認すること。 *［用量 (2.1)参照］*。第 IX 因子の測定結果は、使用する aPTT 試薬の種類により影響を受ける可能性がある。[1] 例えば、カオリンベースの aPTT 試薬を、ループス抗凝固因子 [2] に対して低反応性を示すようにデザインされた他の試薬とともに使用すると、回復率がラベル表示の力価に基づく予想よりも約 50%低下することが示されている。
- 他の遺伝子組換え第 IX 因子製剤に関する所見と同様に、不純物が混入した IDELVION サンプルでは、通常使用する aPTT 試薬での低レベルの第 IX 因子活性で、第 IX 因子活性の過大推定（平均過大推定率 32%）が生じた。[3]
- 血漿中第 IX 因子活性の目標レベルが達成できない、又は適切な用量で IDELVION を投与しても出血をコントロールできない場合には、インヒビターの発生について観察すること第 IX 因子インヒビターの有無は、ベセスダ法により確認すること。

6. 副作用

臨床試験で最も頻繁に報告された副作用（発現率 1%以上）は頭痛であった。

6.1. 臨床試験成績

各臨床試験の実施条件は大きく異なるため、一つの薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率を、別の薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率と直接比較することはできず、臨床試験での発現率は、実臨床で認められる発現率を反映していない可能性がある。

IDELVION に関する 5 件の多施設共同、前向き、非盲検試験で、治療歴のある患者（PTP：第 IX 因子含有製剤に 100 日以上の曝露歴を有する患者）111 例が、出血の治療、大規模及び小規模な手術、歯科、その他の侵襲的治療の周術期における管理、定期補充療法、又は薬物動態評価の一環として、1 回以上 IDELVION の投与を受けた。小児 27 例は 12 歳未満、青年 9 例は 12 歳～18 歳未満、成人 75 例は 18 歳以上 65 歳以下であった。中央値 600 日（範囲：25 日～1,288 日）の期間に投与された回数は合計 8,274 回であった。

被験者の 0.5%超に発現した副作用の一覧を表4 に示す。

表 4　副作用の要約

MedDRA 器官分類	**副作用**	**被験者数 n (%), (N=111)**
神経系障害	頭痛	2 (1.8)
	浮動性めまい	1 (0.9)
免疫系障害	過敏症	1 (0.9)
皮膚及び皮下組織障害	発疹	1 (0.9)
	湿疹	1 (0.9)

6.2. 免疫原性

すべての被験者を対象に、rIX-FP（特に、rFIX、pdFIX 及びアルブミン）に対する抑制抗体及び結合抗体、並びに CHO 宿主細胞由来タンパク質に対する結合抗体を以下の時点においてモニターし

た：スクリーニング時、IDELVION 初回投与から 2～4 週目、12 週目、その後 3 ヶ月ごと（小児の結合抗体については 6 ヶ月ごと）。IDELVION 投与後のいずれの時点においても、第 IX 因子に対する抗体、又は第 IX 因子、アルブミン及び CHO タンパク質に対する非インヒビターが発生した被験者はいなかった。

抗体形成の検出は、検査の感度及び特異性に大きく依存する。さらに、ある検査で認められた抗体（インヒビターを含む）陽性は、検査法、検体の取扱い方法、検体採取の時期、併用薬剤、及び基礎疾患などの要因に影響されている可能性がある。これらの理由から、上述した試験での IDELVION に対する抗体発生率とその他の試験での抗体発生率、又はその他の製剤に対する抗体発生率の比較は誤解を招く可能性がある。

8. 特別な患者集団への投与

8.1. 妊娠

リスクの概要

妊娠中の女性に対する IDELVION 使用における薬剤関連リスクについて報告すべきデータはない。動物を用いた IDELVION の生殖発生毒性試験は実施していない。妊婦に投与した場合の胎児への影響の有無や、生殖能への影響の有無も不明である妊婦には、明らかに必要な場合にのみ投与すること。

米国の一般集団では、臨床的に認識されている妊娠における大奇形及び流産の背景リスクはそれぞれ 2～4%及び 15～20%である。

8.2. 授乳婦

リスクの概要

IDELVION のヒト母乳中への移行、母乳栄養児に対する影響、又は乳汁産生に対する影響に関する情報はない。乳児の成長及び健康に対する母乳栄養のベネフィットは、母親への IDELVION の臨床的必要性及び IDELVION 又は母親の基礎的症状による母乳栄養児への潜在的有害作用をすべて総合して判断すること。

小児への投与

18 歳未満の被験者 34 例を対象とした臨床試験では、IDELVION を 7 日ごとに投与する定期補充療法により治療を要する自然出血を予防することが可能であった［*臨床試験*（14）参照］。18 歳未満の被験者と成人被験者で安全性プロファイルに明らかな差は認められなかった［*副作用*（6.1）参照］。

成人と比較して、rIX-FP の生体内回収率がわずかにより低く、体重で調節したクリアランスがより高いようであった。小児では、体重で調節した第 IX 因子クリアランスがより高く、消失半減期がより短く、回収率がより低い可能性がある。小児では、より高い体重 1 kg あたりの用量又はより高頻度の投与が必要となる場合がある［*用法・用量（2.1）及び臨床薬理（12.3）参照*］。

8.5. 高齢者への投与

IDELVION の臨床試験には高齢者（65 歳超）は含まれず、高齢者の反応が若年の被験者と異なるかどうかは確定していない。

11. 性状

IDELVION は、滅菌済、非発熱性の凍結乾燥粉末製剤であり、注射用水（WFI）で溶解し、静脈内投与する。IDELVION は、クエン酸ナトリウム、ポリソルベート 80、マンニトール、及びスクロースを添加して製剤された第 IX 因子を表示量 250、500、1000 又は 2000 IU で充填した単回使用バイアルで供給される。IU 単位あたりの第 IX 因子活性量は、各バイアルのラベルに表示される。凍結乾燥粉末溶解後は、すべての含量で黄色～無色の透明な溶液となる。IDELVION は保存料を含有しない。

遺伝子組換え第 IX 因子アルブミン融合タンパク質 IDELVION は、組換え DNA 技術を用い、遺伝子

組換えアルブミンと遺伝子組換え第 IX 因子を遺伝子的に融合することにより製造した精製タンパク質である。ヒトアルブミンの cDNA をヒト第 IX 因子の cDNA と遺伝子的に融合することで、rIX-FP と呼ばれる単一の遺伝子組換えタンパク質として製造することを可能とする。IDELVION の遺伝子組換え第 IX 因子部分は、血漿由来第 IX 因子の Thr148 対立形質と同一である。遺伝子組換え第 IX 因子部分とアルブミン分子を連結する開裂可能なリンカーは、天然の第 IX 因子の内在性活性化ペプチドに由来する。 rIX-FP は凝固に必要となり、第 IX 因子が活性化され、アルブミンを開裂し活性化第 IX 因子（FIXa）が放出されるまで、形を変えることなく循環血中にとどまる。

IDELVIONの製造工程又は製剤化工程では、ヒト又は動物のタンパク質は使用していない。IDELVIONは、遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株に由来する1018個のアミノ酸からなる糖タンパク質である。 CHO 細胞株からホルモンを含有しない規定の細胞培地中に分泌された rIX-FP を、モノクローナル抗体工程を要しない精製工程により精製する。 IDELVION の製造工程には、バリデーションされた 2 種類のフィルターによるウイルス不活化／除去工程が含まれる。

国際単位で表される力価は、CSL Behring 社の製造参照基準に対して、in vitro での aPTT に基づく凝固一段法を用いて決定する。この社内力価基準は、世界保健機関（WHO）の第 IX 因子濃度に関する国際基準に対して、合成シリカ及び合成リン脂質ベース試薬を用いた凝固一段法により較正した基準である。

12. 臨床薬理

12.1. 作用機序

IDELVION は、効果的な止血に必要な凝固第 IX 因子の欠乏を一時的に補充する遺伝子組換えタンパク質である。IDELVION は、遺伝子組換えアルブミンと遺伝子的に融合させた遺伝子組換え凝固第 IX 因子から構成される。アルブミンを遺伝子組換え第 IX 因子と遺伝子的に融合することにより、第 IX 因子の半減期を延長した *[性状（11）及び 臨床薬理（12.3）参照]*。

12.2. 薬力学

IDELVION の投与により第 IX 因子の血漿中レベルを上昇させて患者の第 IX 因子の欠乏を一時的に補正することが可能となる。

12.3. 薬物動態

成人（18 歳以上）

25、50 及び 75 IU/kg の IDELVION を単回静脈内投与し、薬物動態（PK）を評価した。PK パラメーターは、凝固一段法により測定した血漿中第 IX 因子活性に基づき算出した。PK 解析用の血液検体は、投与前及び投与後 336 時間（14 日間）の時点まで採取した。

表 5 に、25 IU/kg, 50 IU/kg, or 75 IU/kg の IDELVION を単回投与後の薬物動態パラメーターを示す。

表 5　IDELVION の 25 IU/kg, 50 IU/kg 又は 75 IU/kg 単回投与後の薬物動態パラメーター（算術平均、CV%

PK パラメーター	**rIX-FP 25 (IU/kg) (N=7)**	**rIX-FP 50 (IU/kg) (N=47)**	**rIX-FP 75 (IU/kg) (N=8)**
IR (IU/dL(/(IU/kg)	1.65 (11)	1.30 (24)	1.08 (20)

C_{max} (IU/dL)	41.1 (13)	66.6 (27)	82.0 (20)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h*IU/dL)	4658 (36)	7482 (28)	9345 (20)
$t_{1/2}$ (h)	118 (38)	104 (25)	104 (18)
MRT (h)	153 (24)	143 (23)	145 (14)
CL (mL/h/kg)	0.57 (31)	0.73 (27)	0.84 (20)
Vss (dL/kg)	0.86 (32)	1.02 (28)	1.20 (23)
第 IX 因子活性が 1%になるまでの時間（日）*	22 (25)	23 (19)	25 (13)
第 IX 因子活性が 3% になるまでの時間（日）*	14 (19)	17 (19)	18 (13)
第 IX 因子活性が 5%になるまでの時間（日）*	10 (25)	13 (20)	15 (13)

* =第 IX 因子活性の中央値が所定の割合（%）を超えている推定期間
IR = 投与後 30 分の生体内回収率、AUC =第 IX 因子活性－時間曲線下面積、$t_{1/2}$ = 半減期、MRT = 平均滞留時間、CL = 体重で補正したクリアランス、Vss = 体重により補正した定常状態での分布容積

単回投与後又は最大 30 週間の反復投与後の IDELVION の PK パラメーターは同等であった。

18 歳未満

非盲検多施設共同試験で、IDELVION を 50 IU/kg の用量で単回静脈内投与した際の薬物動態パラメーターを、青年患者 5 例（12 歳～18 歳未満）及び小児患者 27 例（0 歳～12 歳未満）で評価した。PK 解析用試料は、投与前及び投与後 336 時間（14 日）までの複数の時点で採取した。

表 6 に、0～18 歳未満の小児患者 32 例のデータから算出した PK パラメーターを要約する。これらの PK パラメーターは、第 IX 因子活性の経時的プロファイルに基づき推定した。成人と比較して小児では、生体内回収率はより低く（15%～27%）、体重で調節したクリアランスはより高かった（45%～62%）。

表 6　IDELVION 50 IU/kg 単回投与後の薬物動態パラメーターの年齢層別比較（算術平均、CV%）

PK パラメーター	**0～6 歳未満 (N=12)**	**6～12 歳未満 (N=15)**	**12～18 歳未満 (N=5)**
IR (IU/dL)/(IU/kg)	0.95 (22)	1.06 (23)	1.11 (28)
C_{max} (IU/dL)	48.3 (19)	52.9 (23)	55.3 (28)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h*IU/dL)	4583 (33)	5123 (31)	5347 (48)
$t_{1/2}$ (h)	90 (13)	93 (21)	87 (36)
MRT (h)	123 (14)	129 (19)	119 (31)
CL (mL/h/kg)	1.18 (28)	1.06 (29)	1.08 (39)
Vss (dL/kg)	1.42 (24)	1.32 (20)	1.16 (14)
第 IX 因子活性が 1%になるまでの時間（日）*	17 (29)	20 (22)	19 (37)

第 IX 因子活性が 3%になるまでの時間（日）*	12 (32)	14 (22)	13 (38)
第 IX 因子活性が 5%になるまでの時間（日）*	9 (32)	11 (26)	11 (38)

* = 第 IX 因子活性の平均値が所定の割合（%）を超えている推定期間
IR = 投与後 30 分の生体内回収率、AUC = 第 IX 因子活性－時間曲線下面積、$t_{1/2}$ = 半減期、MRT = 平均滞留時間、CL = 体重で補正したクリアランス、Vss = 体重で補正した定常状態での分布容積.

13. 非臨床毒性

13.1. がん原性、変異原性、生殖発生毒性

IDELVION のがん原性試験は実施していない。

臨床における IDELVION の最大推奨補充用量である 75 IU/kg の 6.7 倍の用量を 28 日間毎日投与した動物では、生殖器の肉眼的又は顕微鏡的な病理所見は認められなかった。生殖発生毒性試験は実施していない。

14. 臨床試験

IDELVION の安全性及び有効性は、前向き、非盲検、多施設共同臨床試験で評価し、対象患者は、出血の治療、大規模及び小規模の手術、歯科、その他の侵襲的治療の周術期管理、7 日、10 日、14 日ごとの定期補充療法、又は薬物動態評価の一環として IDELVION を 1 回以上投与された、血友病 B（内因性第 IX 因子活性 2%以下）を有する男性 PTP 63 例とした。被験者の年齢は 12 歳～61 歳であり、12 歳～17 歳の青年 7 例を含んでいた。治療期間は最大 27 ヵ月であった。

出血の予防及び治療
出血イベント合計 358 件に対して IDELVION による治療を行った。これらの出血イベントのうち、204 件（57%）は自然発生であり、140 件（39%）は外傷性、14 件（4%）は不明であった。また、関節出血イベントの合計が 267 件（75%）であった。

各出血エピソードに関し、治験担当医師により 4 段階の尺度［excellent（優）、good（良）、moderate（可）、又は poor/no response（不足／なし）］に基づいた全体的な治療有効性を評価した。出血の予防及び治療に対する IDELVION の有効性を表 7 に要約する。

表 7.　出血の予防及び治療に対する IDELVION の有効性*

治療を要する出血の回数（n = 358）	
出血治療のための投与回数	
1 回、n（%）	335 (94)
2 回、n（%）	18 (5)
3 回以上、n（%）	5 (1.4)
有効性の評価*	
優又は良、n（%）	337 (94)
可、n（%）	9 (2.5)

不足／なし、n（%）	1 (0.3)

*優：疼痛緩和及び／又は客観的な出血徴候の明確な改善がみられ、止血を得るためにこれ以上の投与は不要である。良：初回投与後約 8 時間の時点で確実な疼痛緩和及び／又は出血徴候の改善がみられたが、2 回目の投与を要する。可：確からしい又はわずかな効果がみられ、止血が得られるまでに 2 回を超える投与回数を要する。不足／なし：投与後約 24 時間の時点で改善が全くみられない、あるいは症状の悪化があり、更なる止血介入を要する。

周術期管理

3 件の臨床試験において、被験者 13 例に対し、15 件の手術手技の周術期管理のため IDELVION を投与した。各被験者の PK 及び治療に対する臨床的反応に応じ、個別の用量を用いた。15 件の手術手技は、両乳房切除術 1 件、膝関節置換術 4 件、痔核切除術 1 件、鼻形成術 1 件、母斑切除術 1 件、足首関節形成術 1 件、内視鏡的粘膜切除術 1 件、複雑な歯科手術 4 件、及び単純な歯科手術 1 件であった。4 件の歯科手術のうち 2 件は 12 歳未満の小児を対象としたものであった。

周術期管理における IDELVION の有効性解析は、歯科手術を含む大規模又は小規模な手術手技を受けた 12 歳～61 歳の PTP 10 例に対する 12 件の手術、及び 12 歳未満の小児 3 例に対する 3 件の手術手技を対象に行った。止血に関する評価は、創傷閉鎖時（術中評価）、術後 72 時間又は退院時、及び外科副次試験の終了時に、治験担当医師／外科医による 4 段階の尺度［excellent（優）、good（良）、moderate（可）、又は poor/no response（不足／なし）］を用いた。止血反応の術中評価を行った 15 件の手術のうち、12 件が excellent（n=11）又は good（n=1）であったが、小規模手術 3 件は評価されなかった。退院時又は外科副次試験終了時では、14 件の手術手技が優（n=13）又は良（n=1）であったが、1 件は評価されなかった。

定期補充療法

IDELVION を投与した被験者 63 例中、試験の開始から 6 ヵ月間で、出血エピソードの治療に IDELVION のみを投与した患者は PTP 23 例であった。これら PTP のうち 19 例は、週 1 回定期補充療法に変更し、治療期間を延長した（中央値は 10 ヵ月）。

IDELVION をオンデマンド療法と週 1 回定期補充療法に使用した被験者 19 例の解析結果に基づくと、補充療法期間の年間自然出血率（AsBR）の中央値はゼロ（範囲：0～4.2）であったのに対し、オンデマンド療法期間では 15.4（範囲：2～39.5）であった。ポアソンモデルに基づくと、IDELVION の補充療法により、年間自然出血率が 96%減少する結果となった。

補充療法期間の年間出血率（全 ABR – 自然出血及び外傷性出血）の中央値は 1.6（範囲：0～21.1）であったのに対し、オンデマンド療法期間では 19.2（範囲：2～46.1）であった。ポアソンモデルに基づくと、IDELVION の定期補充療法により、年間出血率が 89%減少する結果となった。

表 8.　オンデマンド療法と週 1 回定期補充療法を行った被験者の年間出血率の比較

出血原因	オンデマンド療法（n = 19）*	週 1 回定期補充療法（n = 19）*	定期補充療法による減少率（n = 19）*
自然出血			
平均値（SD）	14.6 (8.42)	0.7 (1.17)	96.0 (5.54)
中央値	15.4	0	100
IQR	8.0, 18.0	0, 1.0	90.5, 100
範囲	2.0, 39.5	0, 4.2	82.8, 100
全体†			
平均値（SD）	20.8 (9.19)	2.9 (4.81)	88.8 (17.76)

中央値	19.2	1.6	90.9
IQR	16.7, 25.8	0, 4.1	81.2, 100
範囲	2.0, 46.1	0, 21.1	54.3, 100

*マッチドペア法に基づく。

†合計は、自然出血及び外傷性出血を含む。

IQR = 四分位範囲、第 1 四分位と第 3 四分位の間と定義、SD = 標準偏差

有効性評価が可能な被験者とは、オンデマンド療法で少なくとも 1 回投与を受け、かつ定期補充療法で 1 回投与を受けた被験者とする。

被験者 40 例に対し、週 1 回定期補充療法を行った。37 例が 6 ヵ月間の週 1 回定期補充療法を終了した。これらの被験者のうち 21 例は、中央値で 12.7 ヵ月の期間、IDELVION 50～75 IU/kg を 14 日間隔の投与に変更した。変更前、これら 21 例の被験者は、IDELVION によりコントロール可能であった（用量調節の必要がなく、変更前 1 ヵ月間の自然出血がなく、7 日ごとの定期補充用量 40 IU/kg 以下が継続）。

週 1 回及び 14 日間隔の定期補充療法を受けた被験者 21 例の AsBR の中央値は、ぞれぞれゼロ（範囲：0～4.5）及びゼロ（範囲：0～7.3）であった（表 9 に要約する）。さらに、週 1 回及び 10 日間隔の定期補充療法を受けた被験者 7 例の AsBR の中央値は、ぞれぞれゼロ（範囲：0～0）及びゼロ（範囲：0～0.9）であった。

表 9.　定期補充療法別の年間総出血回数の比較

出血原因	**週 1 回定期補充療法（n = 21）***	**14 日ごとの定期補充療法（n = 21）***
自然出血		
平均値（SD）	0.28 (1.01)	1.07 (2.1)
中央値	0	0
IQR	0、0	0、1
範囲	0、4.5	0、7.3

*マッチドペア法に基づく。

IQR = 四分位範囲、SD = 標準偏差

15. 参考文献

1. Wilmot HV, Hogwood J, Gray E. Recombinant factor IX: discrepancies between one-stage clotting and chromogenic assays. *Haemophilia* 2014, 1-7.
2. Fritsma GA, Dembitzer FR, Randhawa A, et al. Recommendations for Appropriate Activated Partial Thromboplastin Time Reagent Selection and Utilization. *Am J Clin Pathol* 2012;137:904-908.
3. Sommer JM, Buyue Y, Bardan S, Peters RT, Jiang H, Kamphaus G, Gray E, Pierce GF. Comparative field study: impact of laboratory assay variability on the assessment of recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) activity. *Thrombosis and Haemostasis* 2014, 112(5):932-40.

16. 包装／貯法及び取扱い上の注意

供給

IDELVION は、単回投与バイアルに充填された凍結乾燥粉末として供給され、国際単位（IU）で表される表示量の第 IX 因子活性量を含有する。

IDELVION は、2.5 mL（250、500 又は 1000 IU の溶解用）又は 5 mL（2000 IU の溶解用）の注射用水（USP）、Mix2Vial フィルタートランスファーセット 1 個及びアルコール綿 1 個とともに包装される。天然ラテックスゴムは含まれていない。

表示量（国際単位）	色	キット NDC
250	オレンジ	69911-864-02
500	青	69911-865-02
1000	緑	69911-866-02
2000	紫	69911-867-02

貯法及び取扱い上の注意

- バイアルは遮光のため外箱に入れた状態で保存すること。
- IDELVION のパッケージは冷蔵庫又は室内で 2～25°C で保存すること。凍結しないこと。
- バイアル及び外箱に表示された使用期限を過ぎた IDELVION は、使用しないこと。

17. 患者に伝えるべき情報

- FDA 承認済みの患者向説明文書（Patient Information and Instructions for Use）を読むよう患者に勧めること。
- IDELVION 投与後発現したすべての副作用又は問題を医療提供者に報告するよう患者を指導すること。
- 過敏症又はアレルギー反応（蕁麻疹、全身性蕁麻疹、胸部絞扼感、喘鳴、低血圧、など）の初期徴候及び症状について患者に説明すること。これらの症状が発現した場合、IDELVION の投与を中止し、担当医に連絡する及び／又は救急診療を受診するよう患者を指導すること［*警告及び使用上の注意*（5.1）］。
- 第 IX 因子補充療法の臨床効果が認められない場合、インヒビターが発生している場合があるため、更なる治療及び／又は評価を受けるため担当医又は治療施設に連絡するよう患者を指導すること［*警告及び使用上の注意*（5.2）］

製造元
CSL Behring GmbH
35041 Marburg Germany

製造依頼者
CSL Behring Recombinant Facility AG
Bern 22, Switzerland 3000 US License No. 2009

販売元
CSL Behring LLC
Kankakee, IL 60901 USA

IDELVION®は Novozymes Biopharma A/S, Bagsvaerd, Denmark のライセンスにより製造される（米国での特許は保留）。

Mix2Vial®は West Pharmaceutical Services, Inc.又はその子会社の登録商標である。

1.6.4　　CCDS の原文

CCDS（原文）を次ページ以降に添付した。

COMPANY CORE DATA SHEET – CCDS

RECOMBINANT FUSION PROTEIN LINKING COAGULATION FACTOR IX WITH ALBUMIN (rIX-FP)

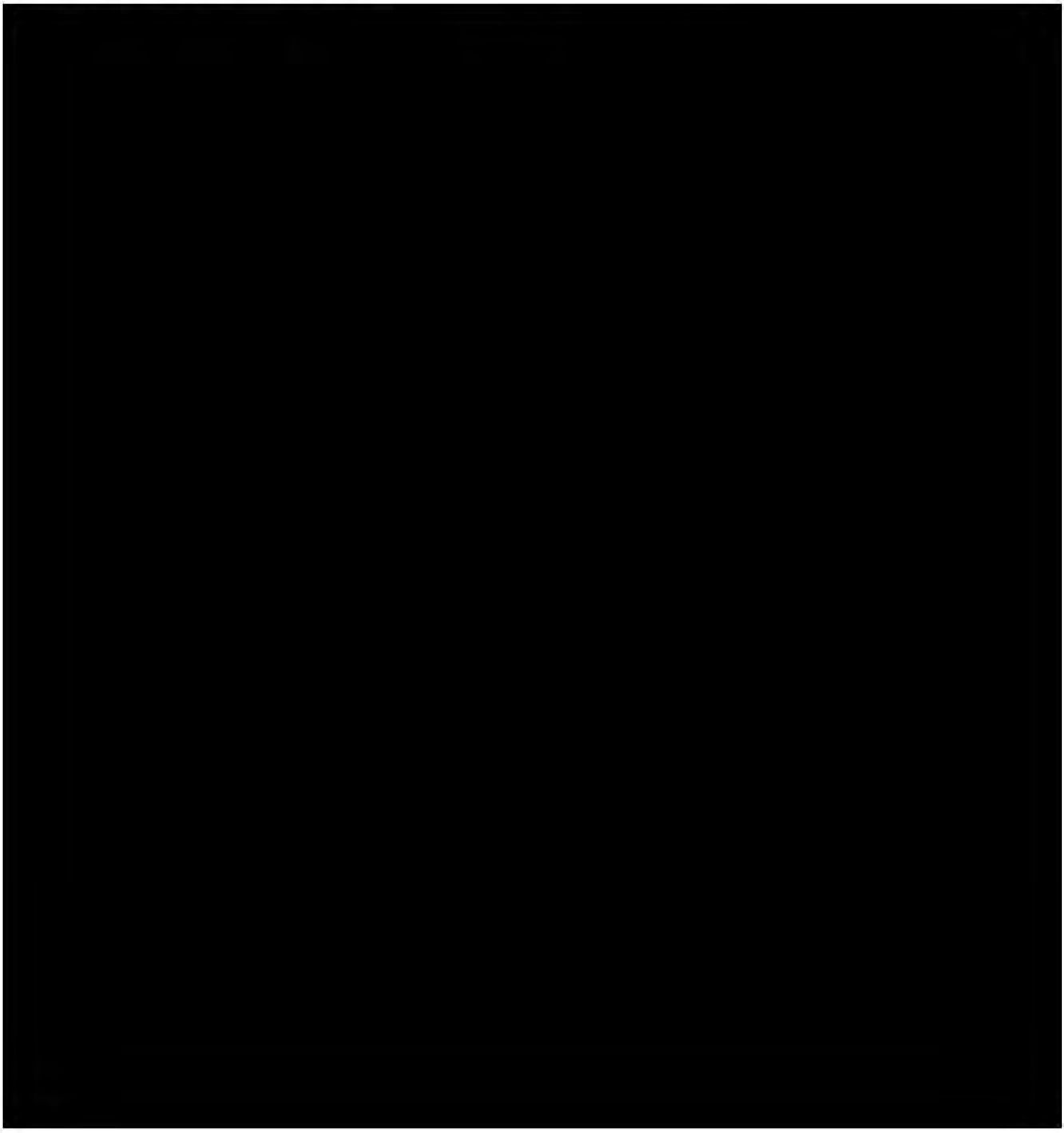
Version: 4.0
Revision date: 22-SEP-2015

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



イデルビオン静注用 250
イデルビオン静注用 500
イデルビオン静注用 1000
イデルビオン静注用 2000

1.7　同種同効品一覧表

CSL ベーリング株式会社

同種同効品一覧表

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>アルブトレペノナコグ　アルファ（遺伝子組換え）</td><td>エフトレノナコグ　アルファ（遺伝子組換え）</td><td>ノナコグアルファ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>イデルビオン静注用 250、500、1000、2000</td><td>オルプロリクス静注用 250、500、1000、2000、3000</td><td>ベネフィクス静注用 500、1000、2000、3000</td></tr>
<tr><td>分類</td><td>遺伝子組換え血液凝固第IX因子アルブミン融合タンパク質製剤</td><td>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</td><td>遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子製剤</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>CSL ベーリング株式会社</td><td>バイオジェン・ジャパン株式会社</td><td>ファイザー株式会社</td></tr>
<tr><td>承認年月</td><td>－</td><td>2014 年 7 月（平成 26 年 7 月）</td><td>2009 年 10 月（ベネフィクス静注用 3000 は 2013 年 9 月）</td></tr>
<tr><td>規制区分</td><td>生物由来製品、処方箋医薬品</td><td>生物由来製品、処方箋医薬品</td><td>生物由来製品、処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>組成・性状</td><td>本剤は、1 バイアル中に下記成分・分量を含有する凍結乾燥注射剤である。
<table>
<tr><td colspan="2"></td><td colspan="4">1 バイアル中の分量</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>250</td><td>500</td><td>1000</td><td>2000</td></tr>
<tr><td rowspan="6">有効成分
添加物</td><td>ｱﾙﾌﾞﾄﾚﾍﾟﾉﾅｺｸﾞ ｱﾙﾌｧ（遺伝子組換え）</td><td>250 国際単位</td><td>500 国際単位</td><td>1000 国際単位</td><td>2000 国際単位</td></tr>
<tr><td>クエン酸ナトリウム水和物</td><td>18.4mg</td><td>18.4mg</td><td>18.4mg</td><td>36.8mg</td></tr>
<tr><td>ポリソルベート 80</td><td>0.15mg</td><td>0 3mg</td><td>0.6mg</td><td>1.2mg</td></tr>
<tr><td>D-マンニトール</td><td>45mg</td><td>72.5mg</td><td>72.5mg</td><td>145mg</td></tr>
<tr><td>精製白糖</td><td>17.5mg</td><td>30mg</td><td>30mg</td><td>60mg</td></tr>
<tr><td>塩酸</td><td>適量</td><td>適量</td><td>適量</td><td>適量</td></tr>
<tr><td colspan="2">色・性状</td><td colspan="4">本剤は、白色～微黄色の凍結乾燥固形製剤である。
本剤を添付の溶解液（日局注射用水）で溶解した場合、無色～黄色で澄明な液剤となる。</td></tr>
<tr><td colspan="2">pH</td><td colspan="4">6.6～7.2</td></tr>
<tr><td colspan="2">浸透圧比
（生理食塩液に対する比）</td><td>約 0.7</td><td colspan="3">約 1.0</td></tr>
<tr><td colspan="2">添付溶解液
（日局注射用水）</td><td colspan="3">2.5mL</td><td>5mL</td></tr>
</table>
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細胞株を使用している。</td><td>1. 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。
<table>
<tr><td rowspan="2">製品名</td><td colspan="5">オルプロリクス静注用</td></tr>
<tr><td>250</td><td>500</td><td>1000</td><td>2000</td><td>3000</td></tr>
<tr><td colspan="6">有効成分（1 バイアル中）</td></tr>
<tr><td>エフトレノナコグアルファ（遺伝子組換え）</td><td>250 国際単位</td><td>500 国際単位</td><td>1000 国際単位</td><td>2500 国際単位</td><td>5000 国際単位</td></tr>
<tr><td colspan="6">添加物（1 バイアル中）</td></tr>
<tr><td>L-ヒスチジン</td><td>19.4 mg</td><td>19.4 mg</td><td>19.4 mg</td><td>19.4 mg</td><td>27.2 mg</td></tr>
<tr><td>D-ﾏﾝﾆﾄｰﾙ</td><td>119 mg</td><td>119 mg</td><td>119 mg</td><td>119 mg</td><td>167 mg</td></tr>
<tr><td>精製白糖</td><td>59.5 mg</td><td>59.5 mg</td><td>59.5 mg</td><td>59.5 mg</td><td>83.3 mg</td></tr>
<tr><td>ﾎﾟﾘｿﾙﾍﾞｰﾄ 20</td><td>0.5 mg</td><td>0.5 mg</td><td>0.5 mg</td><td>0.5 mg</td><td>0.7 mg</td></tr>
<tr><td>色・性状</td><td colspan="5">本剤は白色～灰白色の塊又は粉末である（凍結乾燥製剤）。添付溶解液を加えて溶解するとき無色～微黄褐色を呈する、澄明～微乳白色の液となる。</td></tr>
<tr><td>pH</td><td colspan="5">6.7～7.5（添付溶解液で溶解時）</td></tr>
<tr><td>浸透圧比注 1)
（添付溶解液で溶解時）</td><td colspan="4">0.9～1.2</td><td>1.1～1.5</td></tr>
<tr><td>添付溶解液
（1 ｼﾘﾝｼﾞ 5 mL 中）</td><td colspan="5">塩化ナトリウム 16.3 mg</td></tr>
</table>
注 1）生理食塩液に対する比
本剤は製造工程（培養工程）において、ヒト胎児由来腎細胞株を使用している。</td><td>【組成・性状】
本製品は薬剤バイアル及び溶解液（0.234%塩化ナトリウム溶液プレフィルドシリンジ）からなる。
<table>
<tr><td>販売名</td><td>ベネフィクス静注用 500</td><td>ベネフィクス静注用 1000</td><td>ベネフィクス静注用 2000</td><td>ベネフィクス静注用 3000</td></tr>
<tr><td>成分・含量
（1 ﾊﾞｲｱﾙ中）
（国際単位）</td><td colspan="4">ノナコグアルファ（遺伝子組換え）
500 ／ 1000 ／ 2000 ／ 3000</td></tr>
<tr><td>添加物
（1 バイアル中）</td><td colspan="4">精製白糖 40.0 mg
グリシン 78.1 mg
L-ヒスチジン 6.20 mg
ポリソルベート 80 0.22 mg
pH 調節剤 適量</td></tr>
<tr><td>色・性状</td><td colspan="4">本剤は白色の粉末又は塊である（凍結乾燥製剤）。添付の溶解液を加えて溶解するとき無色澄明の液となる。</td></tr>
<tr><td>pH</td><td colspan="4">6.3～7.1（添付溶解液で溶解時）</td></tr>
<tr><td>浸透圧比
（生理食塩液に対する比）</td><td colspan="4">約 1（添付溶解液で溶解時）</td></tr>
<tr><td>添付溶解液
（1 シリンジ 5 mL 中）</td><td colspan="4">塩化ナトリウム 11.7 mg</td></tr>
</table>
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（CHO）細胞株を使用している。</td></tr>
</table>

一般的名称	アルブトレペノナコグ　アルファ(遺伝子組換え)	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	イデルビオン静注用 250、500、1000、2000	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
分類	遺伝子組換え血液凝固第IX因子アルブミン融合タンパク質製剤	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
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	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。	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 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 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 1 kg 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 当たり本剤 1 国際単位(IU)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 12 歳以上の患者では 1.3%(1.3 IU/ dL)、12 歳未満では 1%(1 IU/ dL)上昇することが見込まれる。 なお、患者の状態と反応により調整すること。必要量は以下の計算式に基づき算出すること。 必要量(IU)=体重(kg)×血液凝固第 IX 因子の目標上昇値(%又は IU/dL)×上昇値の逆数[(IU/kg)／(IU/dL)] 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。血液凝固第 IX 因子の活性に到達し維持されるようにすること。	1. 体重 1 kg 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(国際単位)＝体重(kg)×血液凝固第IX因子の目標上昇値(%又は国際単位/dL)×血液凝固第IX因子の上昇値の逆数[(国際単位/kg)/(国際単位/dL)] 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]	1. 本剤を含む血液凝固第IX因子製剤の投与は、個々の患者に応じて用量調節が必要である。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。[「薬物動態」の項参照] 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。 4. 投与速度が速すぎると注射部位疼痛等が発現するおそれがあるので、患者の状態をみながら 1 分間に 4mL を超えない速度でゆっくり注入すること。 用量は、以下に基づいて算出すること。 必要な第IX因子単位＝体重(kg)×血液凝固第IX因子の目標上昇値(%又は国際単位/dL)×血液凝固第IX因子の上昇値の逆数(国際単位/dL あたりの国際単位/kg) 血液凝固第IX因子の上昇値[(国際単位/dL)/(国際単位/kg)]:本剤投与前から本剤投与 30 分後の第IX因子の増加量を体重あたりの投与量(国際単位/kg)で除した値として求める。

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>アルブトレペノナコグ　アルファ(遺伝子組換え)</td><td>エフトレノナコグ　アルファ(遺伝子組換え)</td><td>ノナコグアルファ(遺伝子組換え)</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>イデルビオン静注用 250、500、1000、2000</td><td>オルプロリクス静注用 250、500、1000、2000、3000</td><td>ベネフィクス静注用 500、1000、2000、3000</td></tr>
<tr><td>分類</td><td>遺伝子組換え血液凝固第IX因子アルブミン融合タンパク質製剤</td><td>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</td><td>遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子製剤</td></tr>
<tr><td></td><td>急性出血時における投与量設定及び投与間隔の目安
<table>
<tr><td>出血の程度</td><td>必要な血液凝固第IX因子レベル(%又は IU/dL)</td><td>投与頻度(時間)又は投与期間(日)</td></tr>
<tr><td>軽度及び中等度
例:関節出血、筋出血、口腔内出血</td><td>30～60</td><td>通常、単回投与で十分である。さらに出血所見が認められる場合、48～72 時間後に追加投与すること。</td></tr>
<tr><td>重度
例:生命を脅かす出血、腸腰筋を含む深部の筋出血</td><td>60～100</td><td>初めの週では 48～72 時間ごとに追加投与。出血が停止し、治癒するまで、維持用量を週 1 回投与する。</td></tr>
</table>
周術期における投与量設定及び投与間隔の目安
<table>
<tr><td>手術の種類</td><td>必要な初回血液凝固第IX因子レベル(%又は IU /dL)</td><td>投与頻度(時間)又は投与期間(日)</td></tr>
<tr><td>小手術
(合併症のない抜歯を含む)</td><td>50～80</td><td>通常、単回投与で十分である。必要に応じ、出血が停止し治癒するまで 48～72 時間後に追加投与を行う。</td></tr>
<tr><td>大手術</td><td>初回:60～100</td><td>初めの週では 48～72 時間ごとに追加投与。出血が停止し、治癒するまで、維持用量を週 1～2 回投与する。</td></tr>
</table></td><td>急性出血時における投与量及び投与間隔の目安
[「薬物動態」の項参照]
<table>
<tr><td>出血の程度</td><td>必要な血液凝固第IX因子レベル(%又は国際単位/dL)</td><td>投与量(国際単位/kg)及び投与頻度(時間)</td></tr>
<tr><td>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</td><td>30～60</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>重度
例:生命を脅かす出血</td><td>80～100</td><td>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。</td></tr>
</table>
周術期における投与量及び投与間隔の目安
[「薬物動態」の項参照]
<table>
<tr><td>手術の種類</td><td>必要な初回血液凝固第IX因子レベル(%又は国際単位/dL)</td><td>投与量(国際単位/kg)及び投与頻度(時間)</td></tr>
<tr><td>小手術
(合併症のない抜歯を含む)</td><td>50～80</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>大手術
(腹腔内手術、</td><td>初回:60～100
1～3 日目:</td><td>100 国際単位/kg(初回投与)</td></tr>
</table></td><td>出血エピソード及び外科手術における用量:
出血エピソード及び外科手術における用量は、国内外の最新のガイドラインも参照のこと。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>アルブトレペノナコグ　アルファ(遺伝子組換え)</td><td>エフトレノナコグ　アルファ(遺伝子組換え)</td><td>ノナコグアルファ(遺伝子組換え)</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>イデルビオン静注用 250、500、1000、2000</td><td>オルプロリクス静注用 250、500、1000、2000、3000</td><td>ベネフィクス静注用 500、1000、2000、3000</td></tr>
<tr><td>分類</td><td>遺伝子組換え血液凝固第IX因子アルブミン融合タンパク質製剤</td><td>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</td><td>遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子製剤</td></tr>
<tr><td></td><td>3. 定期的な投与について、7 日に 1 回の投与から 14 日に 1 回の投与に変更する場合は、直近の出血状況等、患者の状態を考慮して変更の要否を判断すること。[「臨床成績」の項参照]</td><td><table><tr><td>人工関節置換術を含む)</td><td>維持レベル 40～60
4～6 日目:
維持レベル 30～50
7～14 日目:
維持レベル 20～40</td><td>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。</td></tr></table></td><td></td></tr>
<tr><td>原則禁忌</td><td></td><td></td><td>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</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
(1) 本剤の有効成分及び添加物、又はハムスター由来蛋白質に対し過敏症の既往歴のある患者
(2) 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
(3) 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。]</td><td>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。]</td><td>1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
(1) ヒト血漿由来の血液凝固第IX因子製剤に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。]</td></tr>
<tr><td></td><td>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。</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
</table>

一般的名称	アルブトレペノナコグ　アルファ(遺伝子組換え)	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	イデルビオン静注用 250、500、1000、2000	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
分類	遺伝子組換え血液凝固第IX因子アルブミン融合タンパク質製剤	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
使用上の注意	(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、観察を十分に行うこと。[「副作用」の項参照]	(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。	(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、患者に対しては、アレルギー反応の初期症状が認められた場合には、本剤の投与を中止し、症状や重症度に応じて、直ちに医師に連絡するよう、あらかじめ、説明すること。[「副作用」の項参照]
	(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。	(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。	(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等注意深く対応し、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、急性過敏症反応の徴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。	(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、急性過敏症反応の徴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。	(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)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。	(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。	(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。[「その他の注意」の項参照]
	(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注射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。	(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注射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。	(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。

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>アルブトレペノナコグ　アルファ(遺伝子組換え)</td><td>エフトレノナコグ　アルファ(遺伝子組換え)</td><td>ノナコグアルファ(遺伝子組換え)</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>イデルビオン静注用 250、500、1000、2000</td><td>オルプロリクス静注用 250、500、1000、2000、3000</td><td>ベネフィクス静注用 500、1000、2000、3000</td></tr>
<tr><td>分類</td><td>遺伝子組換え血液凝固第IX因子アルブミン融合タンパク質製剤</td><td>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</td><td>遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子製剤</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>3. 副作用
治療歴のある血友病 B 患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同試験において、安全性解析集団 107 例(国内 10 例、海外 97 例)中 8 例(7.5%、日本人 1 例を含む)に副作用が認められた。その主な副作用は、頭痛 2 例(1.9%)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…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可能性があるので、観察を十分に行い、血管浮腫、悪寒、蕁麻疹、血圧低下、頻脈、呼吸困難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。血栓塞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
<table><tr><td></td><td>1～2%未満</td><td>1%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい</td><td></td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>発赤、湿疹</td><td></td></tr><tr><td>免疫系障害</td><td></td><td>過敏症</td><td>インヒビターの発現 a)</td></tr></table>a) 実施中の継続試験において未治療患者で、インヒビターの発現が報告されている。</td><td>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)その他の副作用注 2)
<table><tr><td rowspan="2">器官別大分類</td><td colspan="2">頻度</td></tr><tr><td>1%～2%未満</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい、味覚異常</td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td>口の錯感覚</td><td>呼気臭</td></tr><tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td></td><td>疲労、注入部位疼痛</td></tr><tr><td>心臓障害</td><td></td><td>動悸</td></tr><tr><td>腎および尿路障害</td><td>閉塞性尿路疾患</td><td>血尿、腎仙痛</td></tr><tr><td>血管障害</td><td></td><td>低血圧</td></tr><tr><td>代謝および栄養障害</td><td></td><td>食欲減退</td></tr></table>注 2)終了した 2 つの臨床試験、及び継続中の 1 つの臨床試験における安全評価対象 153 例中に発現した副作用を記載</td><td>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、発疹、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
<table><tr><td>頻度
種類</td><td colspan="3">副作用の頻度</td></tr><tr><td></td><td>2%以上</td><td>1～2%未満</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>眼</td><td></td><td></td><td>霧視</td></tr><tr><td>消化管</td><td>嘔気</td><td></td><td>嘔吐</td></tr><tr><td>投与部位</td><td>注射部位反応、注射部位疼痛</td><td></td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>頭痛、浮動性めまい</td><td>味覚異常</td><td>振戦</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td></td><td>呼吸困難、咳嗽、低酸素症、胸部不快感</td></tr></table></td></tr>
</table>

一般的名称	アルブトレペノナコグ　アルファ(遺伝子組換え)	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	イデルビオン静注用 250、500、1000、2000	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
分類	遺伝子組換え血液凝固第IX因子アルブミン融合タンパク質製剤	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
使用上の注意			<table><tr><td>皮膚</td><td>発疹、蕁麻疹</td><td></td><td>蜂巣炎</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>潮紅</td><td>発熱、悪寒、静脈炎</td></tr></table>
	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。	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。	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。なお、生殖発生毒性試験は実施していない。] (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。]	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。]	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。] (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。]
	6.小児等への投与 12歳未満の患者では、成人よりも高い投与量が必要になる可能性があるため、投与量の調節について適宜検討すること。[「用法及び用量」及び「薬物動態」の項参照]	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]	(記載なし)
	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。カオリン含有aPTT試薬又はアクチンFS含有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。	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	(記載なし)
			6.過量投与 過量投与における症状は報告されていない。

一般的名称	アルブトレペノナコグ　アルファ(遺伝子組換え)	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	イデルビオン静注用 250、500、1000、2000	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
分類	遺伝子組換え血液凝固第IX因子アルブミン融合タンパク質製剤	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
使用上の注意	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)添付の溶解液以外は使用しないこと。本剤に溶解液全量を加えた後、バイアルを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)他剤と混合しないこと。 4)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)投与時: 1)溶解液をさらに希釈しないこと。 2)微粒子又は変色の有無を投与前に目視検査すること。濁り又は沈殿のある薬液は使用しないこと。 3)一度溶解した液は25℃以下で4時間保存することができる。4時間以内に使用されない場合は、廃棄すること。 (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)使用後の残液や医療機器は施設の指示に従い適切に廃棄すること。	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。	7.適用上の注意 (1)調製時: 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。 (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。

一般的名称	アルブトレペノナコグ　アルファ(遺伝子組換え)	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	イデルビオン静注用 250、500、1000、2000	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
分類	遺伝子組換え血液凝固第IX因子アルブミン融合タンパク質製剤	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
使用上の注意		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。	8.その他の注意 (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。 (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。
貯　法 使用期限	貯法:遮光、凍結を避けて 2 ～ 25℃で保存 使用期限:直接容器及び外箱に表示	【貯　法】凍結を避け、2 ～ 8 ℃で遮光して保存 【使用期限】直接容器及び外箱に表示	貯　法:凍結を避け、室温(1～30℃)で保存 使用期限:表示の使用期限内に使用すること。(表示の使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。)
添付文書作成年月		2015 年 11 月改訂	2013 年 9 月改訂(第 4 版)

イデルビオン静注用 250
イデルビオン静注用 500
イデルビオン静注用 1000
イデルビオン静注用 2000

1.8.1　添付文書案

CSL ベーリング株式会社

CSL Behring

日本標準商品分類番号
876349

遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子アルブミン融合タンパク質製剤

イデルビオン®静注用 250
イデルビオン®静注用 500
イデルビオン®静注用 1000
イデルビオン®静注用 2000

生物由来製品
処方箋医薬品注)

アルブトレペノナコグ　アルファ（遺伝子組換え）

Idelvion I.V. Injection

承認番号	250	
	500	
	1000	
	2000	
薬価収載	201●年●月	
販売開始	201●年●月	
国際誕生	2016 年 1 月	

貯　　法：遮光、凍結を避けて 2～25℃で保存
使用期限：直接容器及び外箱に表示
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【組成・性状】

本剤は、1 バイアル中に下記成分・分量を含有する凍結乾燥注射剤である。

		1 バイアル中の分量			
		250	500	1000	2000
有効成分	ｱﾙﾌﾞﾄﾚﾍﾟﾉﾅｺｸﾞ ｱﾙﾌｧ（遺伝子組換え）	250 国際単位	500 国際単位	1000 国際単位	2000 国際単位
添加物	クエン酸ナトリウム水和物	18.4mg	18.4mg	18.4mg	36.8mg
	ポリソルベート 80	0 15mg	0.3mg	0.6mg	1.2mg
	D-マンニトール	45mg	72.5mg	72.5mg	145mg
	精製白糖	17.5mg	30mg	30mg	60mg
	塩酸	適量	適量	適量	適量
色・性状		本剤は、白色～微黄色の凍結乾燥固形製剤である。本剤を添付の溶解液（日局注射用水）で溶解した場合、無色～黄色で澄明な液剤となる。			
pH		6.6～7.2			
浸透圧比（生理食塩液に対する比）		約 0.7	約 1.0		
添付溶解液（日局注射用水）		2.5mL			5mL

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、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。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

1.体重 1kg 当たり本剤 1 国際単位（IU）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 12 歳以上の患者では 1.3%（1.3 IU/dL）、12 歳未満では 1%（1 IU/dL）上昇することが見込まれる。
なお、患者の状態と反応により調整すること。必要量は以下の計算式に基づき算出すること。

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

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。血液凝固第 IX 因子の活性に到達し維持されるようにすること。

急性出血時における投与量設定及び投与間隔の目安

出血の程度	必要な血液凝固第 IX 因子レベル（%又は IU/dL）	投与頻度（時間）又は投与期間（日）
軽度及び中等度 例：関節出血、筋出血、口腔内出血	30～60	通常、単回投与で十分である。さらに出血所見が認められる場合、48～72 時間後に追加投与すること。
重度 例：生命を脅かす出血、腸腰筋を含む深部の筋出血	60～100	初めの週では 48～72 時間ごとに追加投与。出血が停止し、治癒するまで、維持用量を週 1 回投与する。

周術期における投与量設定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（%又は IU/dL）	投与頻度（時間）又は投与期間（日）
小手術 （合併症のない抜歯を含む）	50～80	通常、単回投与で十分である。必要に応じ、出血が停止し治癒するまで 48～72 時間後に追加投与を行う。
大手術	初回：60～100	初めの週では 48～72 時間ごとに追加投与。出血が停止し、治癒するまで、維持用量を週 1～2 回投与する。

3.定期的な投与について、7 日に 1 回の投与から 14 日に 1 回の投与に変更する場合は、直近の出血状況等、患者の状態を考慮して変更の要否を判断すること。[「臨床成績」の項参照]

【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)本剤の有効成分及び添加物、又はハムスター由来蛋白質に対し過敏症の既往歴のある患者

(2)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

(3)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、観察を十分に行うこと。[「副作用」の項参照]

(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、急性過敏症反応の徴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注射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

治療歴のある血友病 B 患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同試験において、安全性解析集団 107 例（国内 10 例、海外 97 例）中 8 例（7.5%、日本人 1 例を含む）に副作用が認められた。その主な副作用は、頭痛 2 例（1.9%）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…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可能性があるので、観察を十分に行い、血管浮腫、悪寒、蕁麻疹、血圧低下、頻脈、呼吸困難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。血栓塞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

	1～2%未満	1%未満	頻度不明
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	
皮膚		発疹、湿疹	
免疫系障害		過敏症	インヒビターの発現 a)

a) 実施中の継続試験において未治療患者で、インヒビターの発現が報告されている。

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。なお、生殖発生毒性試験は実施していない。]

(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。]

6. 小児等への投与

12 歳未満の患者では、成人よりも高い投与量が必要になる可能性があるため、投与量の調節について適宜検討すること。[「用法及び用量」及び「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。カオリン含有 aPTT 試薬又はアクチン FS 含有 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)添付の溶解液以外は使用しないこと。本剤に溶解液全量を加えた後、バイアルを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)他剤と混合しないこと。

4)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)投与時：

1)溶解液をさらに希釈しないこと。

2)微粒子又は変色の有無を投与前に目視検査すること。濁り又は沈殿のある薬液は使用しないこと。

3)一度溶解した液は 25℃以下で 4 時間保存することができる。4 時間以内に使用されない場合は、廃棄すること。

(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)使用後の残液や医療機器は施設の指示に従い適切に廃棄すること。

【薬物動態】[1)]

1. 成人（日本人及び外国人）

18～65 歳の血友病 B 患者（内因性血液凝固第 IX 因子活性が 2%以下）を対象に、本剤及び既存の遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子製剤（rFIX）（50 IU/kg）を単回静脈内投与した際の薬物動態（PK）パラメーターは以下のとおりであった。

PK パラメーター 幾何平均値（変動係数%）	本剤 50 IU/kg (N=47)	rFIX 50 IU/kg (N=15)
IR [(IU/dL) / (IU/kg)]	1.3 (23.8)	0.9 (22.0)
C_{max} (IU/dL)	66.6 (26.7)	45.2 (22.0)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (IU×時間/dL)	7481.7 (28.4)	1396.4 (25.1)
$t_{1/2}$ (時間)	104.2 (25.4)	23.4 (19.0)
Vss (dL/kg)	1.0 (27.9)	1.3 (20.6)
1%に達する期間(日)[a]	23 (19.5)	－
3%に達する期間(日)[a]	16 (13.0)	－
5%に達する期間(日)[a]	13 (10.5)	－

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
a＝FIX 活性中央値が所定の活性（%）上昇を維持した推定期間
IR＝投与量（IU/kg）当たりの投与後 30 分の上昇値、C_{max}＝最高血中濃度、AUC＝血液凝固第 IX 因子活性－時間曲線下面積、$t_{1/2}$＝終末相半減期、Vss＝定常状態分布容積

また、日本人及び外国人患者に本剤（50 IU/kg）を単回静脈内投与した際の PK パラメーターは以下のとおりであった。

PK パラメーター 幾何平均値（変動係数%）	日本人 (N=10)	全体 (N=47)
IR [(IU/dL) / (IU/kg)]	1.3 (36.7)	1.3 (23.8)
C_{max} (IU/dL)	63.9 (35.3)	66.6 (26.7)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (IU×時間/dL)	6684.9 (28.3)	7481.7 (28.4)
$t_{1/2}$ (時間)	94.6 (19.9)	104 (25.4)
Vss (dL/kg)	1.0 (15.0)	1.0 (27.9)

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

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 IU/kg）を単回静脈内投与した際の PK パラメーターは以下のとおりであった。

PK パラメーター 幾何平均値(変動係数%)	0～6 歳未満 (N=12)	6～12 歳未満 (N=15)	12～18 歳未満 (N=8)
IR [(IU/dL)/(IU/kg)]	1.0 (21.5)	1.1 (22.6)	1.1 (27.7)
C_{max} (IU/dL)	48.3 (19.0)	52.9 (23.2)	55.3 (28.1)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (IU×時間/dL)	4582.6 (33.2)	5123.1 (31.4)	5347.1 (48.2)
$t_{1/2}$ (時間)	89.6 (12.5)	92.8 (20.5)	87.3 (35.7)
Vss (dL/kg)	1.4 (24.1)	1.3 (19.7)	1.2 (14.0)
1%に達する期間(日)[a]	14 (11.5)	17 (14.5)	21 (17.5)
3%に達する期間(日)[a]	9 (7.5)	12 (9.5)	14 (12.5)
5%に達する期間(日)[a]	7 (6.0)	9 (7.5)	11 (9.5)

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
a＝FIX 活性中央値が所定の活性（%）上昇を維持した推定期間
IR＝投与量（IU/kg）当たりの投与後 30 分の上昇値、C_{max}＝最高血中濃度、AUC＝血液凝固第 IX 因子活性－時間曲線下面積、$t_{1/2}$＝終末期半減期、Vss＝定常状態分布容積

【臨床成績】[2)]

12～65 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）63 例を対象とした臨床試験において、出血時の投与及び定期的な投与の有効性が検討された。

1. 定期的な投与における有効性

出血時にのみ本剤を投与する期間の後、本剤 35～50 IU/kg の 7 日に 1 回投与に切り替えた群において、年間自然出血回数は以下のとおりであった。

年間自然出血回数	出血時投与の期間 （19 例）	7 日に 1 回の定期的な投与の期間 （19 例）
平均値±標準偏差 中央値 範囲	14.57±8.42 15.4 2.0, 39.5	0.73±1.17 0.0 0.0, 4.2

また、本剤 35～50 IU/kg を 7 日に 1 回投与する期間の後、患者の状態に応じて本剤 75 IU/kg の 10 又は 14 日に 1 回投与に切り替えた群において、年間自然出血回数は以下のとおりであった。なお、7 日間に 1 回投与を 26 週間以上受けた後、10 又は 14 日に 1 回投与への切替えは、直近の 1 ヵ月間で投与量の調節を必要とせず、自然出血が発現していない被験者を対象に行われた。

年間自然出血回数	定期的な投与の投与間隔		
	7 日間隔 （40 例）	10 日間隔 （7 例）	14 日間隔 （21 例）
平均値±標準偏差 中央値 範囲	0.52±1.12 0.0 0.0, 4.5	0.13±0.33 0.0 0.0, 0.9	1.07±2.11 0.0 0.0, 7.3

2. 出血時の止血効果

出血 358 件のうち 93.6%は本剤の 1 回投与により止血し、98.6%は 1 回又は 2 回の投与で止血した。また、止血効果について 94.1%で著効又は有効であった。

3. 周術期管理

3 つの臨床試験において、13 例 15 件の外科手術で本剤を投与した結果、止血効果はいずれも著効又は有効であった。

【薬効薬理】[3)]

1. 作用機序

本剤の構造及び作用は、内因性血液凝固第 IX 因子と類似しており、血漿中血液凝固第 IX 因子レベルを一時的に補正し、血液凝固障害を改善する。遺伝子組換えアルブミンと遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子の融合により、血中半減期が延長するものと考えられる。

2. 主な非臨床試験

血友病 B イヌ及び血友病 B マウス（FIX ノックアウトマウス）において、本剤の止血効果が認められている。また、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血液凝固第 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：アルブトレペノナコグ　アルファ（遺伝子組換え）
Albutrepenonacog Alfa (Genetical Recombination)

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。

【取扱い上の注意】

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、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名（販売名）及びその製造番号（ロット番号）、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、使用日から少なくとも 20 年間保存すること。

【包装】

250 国際単位×1 バイアル
［溶解液（日局注射用水）2.5mL×1 バイアル付］
500 国際単位×1 バイアル
［溶解液（日局注射用水）2.5mL×1 バイアル付］
1000 国際単位×1 バイアル
［溶解液（日局注射用水）2.5mL×1 バイアル付］
2000 国際単位×1 バイアル
［溶解液（日局注射用水）5mL×1 バイアル付］

【主要文献】

1) 社内資料：薬物動態試験の概要
2) 社内資料：臨床試験の概要
3) 社内資料：非臨床試験の概要

【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ください。

CSL ベーリング株式会社
くすり相談窓口
〒135-0062 東京都江東区東雲一丁目 7 番 12 号
電話：0120-534-587

製造販売（輸入）：
CSLベーリング株式会社
東京都江東区東雲一丁目７番12号

イデルビオン静注用 250
イデルビオン静注用 500
イデルビオン静注用 1000
イデルビオン静注用 2000

1.8.2　効能・効果、用法・用量及び使用上の注意（案）の設定根拠

CSL ベーリング株式会社

目 次

1.8.2　効能又は効果（案）及びその設定根拠.....3
1.8.2.1　効能又は効果（案）.....3
1.8.2.2　効能又は効果の設定根拠.....3
1.8.3　用法及び用量（案）及びその設定根拠.....6
1.8.3.1　用法及び用量（案）.....6
1.8.3.2　用法及び用量の設定根拠.....6
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠.....7
1.8.4.1　用法及び用量に関連する使用上の注意.....7
1.8.4.1.1　用法及び用量に関連する使用上の注意（案）.....7
1.8.4.1.2　用法及び用量に関連する使用上の注意の設定根拠.....8
1.8.4.2　慎重投与.....8
1.8.4.2.1　慎重投与（案）.....8
1.8.4.2.2　慎重投与の設定根拠.....9
1.8.4.3　重要な基本的注意.....9
1.8.4.3.1　重要な基本的注意（案）.....9
1.8.4.3.2　重要な基本的注意の設定根拠.....9
1.8.4.4　副作用.....10
1.8.4.4.1　副作用（案）.....10
1.8.4.4.2　副作用の設定根拠.....10
1.8.4.5　高齢者への投与.....11
1.8.4.5.1　高齢者への投与（案）.....11
1.8.4.5.2　高齢者への投与の設定根拠.....11
1.8.4.6　妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....11
1.8.4.6.1　妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案）.....11
1.8.4.6.2　妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠.....11
1.8.4.7　小児等への投与.....11
1.8.4.7.1　小児等への投与（案）.....11
1.8.4.7.2　小児等への投与の設定根拠.....11
1.8.4.8　臨床検査結果に及ぼす影響.....12
1.8.4.8.1　臨床検査結果に及ぼす影響（案）.....12
1.8.4.8.2　臨床検査結果に及ぼす影響の設定根拠.....12
1.8.4.9　適用上の注意.....12
1.8.4.9.1　適用上の注意（案）.....12
1.8.4.9.2　適用上の注意の設定根拠.....13

1.8.2　効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　効能又は効果（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　効能又は効果の設定根拠

本剤の有効性及び安全性は、2004 試験（第 I/II 相試験）、日本人被験者も含めて実施された 3001 試験及び 3002 試験（小児試験）において評価された。当該試験により、出血時補充療法における効果、定期補充における効果及び手術時の補充による出血抑制効果が以下のごとく示された。

（1） 出血時補充療法における効果

1） 2004 試験

定期補充療法群の被験者のうち 8 例及びオンデマンド療法群の被験者全例の 4 例で出血エピソードに対する治療を行った。本試験期間中、計 85 件の出血エピソードが報告され、本剤による治療が必要とされた。その約半数（54.1%）が自然出血であった。定期補充療法群の被験者では、定期補充投与期間中に発現した 14 件の自然出血すべてが足首又は肘関節での出血であった。治療を必要とした出血エピソードはすべて 1 回又は 2 回の本剤投与により良好に治療され、76 件（89.4%）の出血が本剤の単回投与により治療された。82 件（96.5%）において治験担当医師は本剤の治療効果を「優」又は「良」と評価した。

2） 3001 試験

Arm1 の定期補充療法群の被験者 40 例及び Arm2（治験実施計画書の規定に従い、オンデマンド投与実施後に定期補充に移行した）の被験者 23 例で出血エピソードに対する治療を行った。腸腰筋出血 5 件を含む合計 358 件の出血エピソードにおいて、本剤の出血に対する効果が評価された。治療を必要とした出血エピソードのほとんどが、1 回又は 2 回の本剤投与により良好に治療され、治療成功確率は 98.6%であった。この結果は、出血エピソードの種類（自然 98.5%、外傷性 99.3%、原因不明 92.9%）及び部位（関節 99.2%、筋肉 97.1%、その他 96.2%）に関わらず同様であった。出血エピソード全体の 93.6%の出血が本剤 1 回の投与で止血が得られ、すべての投与レジメンで同様の成功率が認められた。止血を得るのに要した本剤の投与量の中央値は 46.73 IU/kg であった。

治験担当医師による本剤の止血効果の評価は、出血エピソードの大部分において「優」（83.0%）又は「良」（11.2%）であった。生命を脅かす重大な出血エピソードは本試験において報告されなかった。

（2） 定期補充療法における効果

2004 試験

定期補充療法群の被験者全員が試験期間を通して週 1 回の投与レジメンを維持した。自然出血の年間出血回数の平均値及び中央値はそれぞれ 1.3 回／年及び 1.1 回／年であった。さらに、本試験組入れ前にオンデマンド投与のみを受けていた定期補充療法群の被験者 3 例では、本試験治療期間における総出血及び自然出血の年間出血回数の平均値（SD）は［総出血 7.3（7.0）回、自然出血 1.6（1.7）回］と、本試験参加前 12 箇月間の平均値［総出血 43.3（11.6）回、自然出血 31.7（15.3）回］と比較して低かった。

3001 試験

主要有効性評価集団である Arm2 における自然出血の年間出血回数に関して、オンデマンド投与時と定期補充療法（本剤を 7 日に 1 回投与した）を比較したところ、出血回数の減少率（中央値）は 100%であった（P < 0.0001）。自然出血の年間出血回数の中央値（25%四分位値、75%四分位値）は、オンデマンド投与時で 15.43（7.98, 17.96）回、7 日に 1 回の定期補充療法時で 0.00（0.00, 0.96）回であった。自然出血の発生は、オンデマンド投与時（19/19 [100.0%]）に比べ定期補充療法時（9/19 [47.4%]）の方が少なかった。

自然出血の年間出血回数の中央値は、定期補充療法のすべてのレジメンにおいて 0.00 であった。有効性解析集団において、10 日に 1 回投与のレジメン及び 14 日に 1 回投与のレジメンのいずれとも、7 日に 1 回投与のレジメンに対し、自然出血の年間出血回数における非劣性が確認された（7 日間隔と 10 日間隔レジメンの平均差は 0.13（95% CI:0.435, 0.183）、7 日間隔と 14 日間隔レジメンの平均差は-0.79（95% CI:-1.780, 0.197）であった）。

本剤の定期補充療法を実施した被験者の平均月間投与量は、従前の第 IX 因子製剤の場合より少なかった。月間投与量（平均、[SD] IU/kg）は、Arm1 の 7 日に 1 回投与レジメン（202.7[47.92]）、10 日に 1 回投与レジメン（201.5 [42.56]）及び Arm2 の定期補充レジメン（191.7 [36.33]）で同様であった。Arm1 の 14 日に 1 回投与レジメンでは、157.4 [16.34]IU/kg とやや少なかった。検定は行っていないが、14 日に 1 回投与レジメンでは従前の第 IX 因子製剤投与時に比べ約 50%使用量が減少した。

（3） 手術時の補充療法における効果

3001 試験において、手術創の閉鎖時及び外科的サブスタディ終了時である術後 14 日での周術期の止血効果は、全ての手術において治験担当医師により非常に良好または良好と評価された。

術中出血量及び輸血必要量の推定値は、事前に治験担当医師／執刀医により予測された量に近く、それ以外の止血手技や輸血治療を必要とした症例はなかった。ヘモグロビンレベルは術中を通じて、施行される手術の種類に対して予測される範囲に維持された。術後の本剤投与量は、実施された手術の種類を考慮すると少なかった。術後期間 14 日間中の投与回数は 21 回のみであった。

3002 試験（小児試験）において、外科手術時の補充による止血効果は、2 例 2 件の手術で確認され、手術創の閉鎖時及び試験終了時である術後 7 日において、治験担当医師により「優」または「良」と評価された。止血手技や輸血治療を必要とした症例はなかった。また術中失血量が記録された症例もなかった。術前及び術後において、適切な第 IX 因子レベルが維持された。

（4） 小児試験における効果

3002 試験

合計 27 例の小児被験者（6 歳以上 12 歳未満 : 15 例、6 歳未満 12 例）で本剤の投与が行われた。

本剤の週 1 回の定期補充療法は出血エピソードのコントロールに有効であった。有効性解析集団において、年間出血回数及び自然出血の年間出血回数の中央値（25%四分位値、75%四分位値）は、それぞれ 3.12 （0.91, 5.91） 回及び 0.00 （0.00, 0.91）回であった。「6 歳以上 12 歳未満」と「6 歳未満」の 2 グループでの年間出血回数及び自然出血の年間出血回数は同様であった。

治験期間中、すべての被験者で 1 週間に 1 回投与の定期補充レジメンが継続され、週 1 回定期補充療法における投与量（平均、[SD] IU/kg）は、47.2[9.47] IU/kg であり、治験参加前の治療時の 1 週当たりの投与量（107 .1[93.34] IU/kg）に比べて大幅に減少した。

治療を必要とした 106 件の出血エピソードのうち、103 件が 1 回又は 2 回の本剤投与で良好にコントロールされ（治療成功確率 97.2% [95% CI:92.0% , 99.0%]、88.7%の出血が 1 回の投与で止血した）。6 歳未満の被験者での全出血エピソード及び 6 歳以上 12 歳未満の被験者で発現した 61 件の出血エピソード中 58 件で、本剤 1 回又は 2 回の投与により止血が達成された（治療成功確率 95.1% [95% CI: 86.7% , 98.3%]）。

（5） 結論

以上のように、本剤において、血友病 B 患者での出血時補充療法、定期補充療法及び外科手術時の補充による出血抑制のいずれに対しても有効性が確認できた。また、3001 試験の結果において、全体集団と日本人集団との間に臨床的に意義のある差は認めなかったことから、これらの有効性は日本人においても同様と考え、「血液凝固第 IX 因子欠乏症患者における出血傾向の抑制」を本剤の効能又は効果として設定した。

なお、血液凝固因子欠乏症には、先天性欠乏症と、凝固因子に対する自己抗体によって発症するとされる後天性欠乏症がある。発症の原因は異なるものの、血漿中の血液凝固因子濃度が低下し、そのために出血傾向がもたらされることは共通である。後天性血液凝固第 IX 因子欠乏症に関する本邦での症例報告はないが、海外でインヒビター力価が低い患者の止血の初期治療として高用量の FIX 製剤を投与することを推奨している文献情報がある（Haemophilia 11:510-515, 2005、Semin Thromb Hemost 38:447-453, 2012）。

本剤において、後天性欠乏症を対象とした臨床試験は実施していないが、血友病 B 患者を対象として実施した試験の結果は、不足する因子を補充し有効な止血効果をもたらすという観点から、後天性欠乏症にも適用可能であると考える。

1.8.3　用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1　用法及び用量（案）

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 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 1kg 当たり 75 国際単位を 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。

1.8.3.2　用法及び用量の設定根拠

1）急性期出血治療に関する用量の設定根拠

3001 試験におけるオンデマンド投与時の投与量については、各被験者の薬物動態データを用い、世界血友病連合の推奨に基づき被験者の体重及び目標とする血液凝固第 IX 因子の上昇値から初回投与量を計算した。算出された用量は 35～50 国際単位/kg の範囲内になると想定されたが、被験者の回収率が低い場合、投与量は 50 国際単位/kg を超えて最大 75 国際単位/kg まで設定できることとした。また、一旦止血が達成された後の維持用量は治験担当医師の裁量により設定された。

実際には、本剤の投与量の情報が得られた 357 件の出血エピソードにおいて、投与量の中央値は 46.730（範囲 13.31－99.87）国際単位/kg であった。これらの投与の結果、前項 1.8.2.2 に記載した通り、治療を必要とした出血エピソードのほとんどが、1 回又は 2 回の本剤投与により良好に治療された。したがって、当該試験で設定された本剤の投与量は妥当であったと考えた。

以上の結果から、実際の投与量の中央値を四捨五入した 50 国際単位/kg を本剤の急性期出血治療の通常の投与量とし、「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。」を用法及び用量として設定した。

なお、3001 試験のオンデマンド療法における日本人集団と全体集団の間では、投与量及び有効性に関しての差がなかったことから、上記の設定は日本人でも同様に適用されると考えた。

2）定期補充療法に関する用量の設定根拠

3001 試験の定期補充療法の推奨投与量は、第 I 相臨床試験で得られた本剤の PK プロファイルから決定した。

定期補充療法群の被験者は、週 1 回 35～50 国際単位/kg の投与を 26～30 週間行い、その後被験者が希望し、かつ治験実施計画書で定める基準を満たした場合に、10 日に 1 回又は 14 日に 1 回の定期補充に移行した。定期補充療法の期間中のいずれかの 28 日間において、部位を問わず自然出血が 1 回以上発現した場合、本剤の投与量を最大 75 国際単位/kg まで増量可能とした。一方、被験者の状態によって、その後の投与量を減らすことも可能とした。

実際には、定期補充療法群での 7 日間隔レジメン（40 例）での平均投与量の中央値は 47.495（範囲 34.15-74.06）国際単位/kg、14 日間隔レジメン（21 例）での平均投与量の中央値は 74.151（範囲 50.00-79.03）国際単位/kg であった。これらの投与の結果、定期補充療法のすべてのレジメンにおいて自然出血の年間出血回数の中央値が 0.00 と良好な有効性が示された。

以上の結果より、定期補充療法時の用量として「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。」と設定した。

なお、3001 試験の定期補充療法における日本人集団と全体集団の間では、投与量はほぼ同様であり、有効性に関しても臨床的に意味のある差はがなかったことから、上記の設定は日本人でも同様に適用されると考えた。

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）については、平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 607 号及び薬安第 59 号、平成 15 年 5 月 15 日付医薬発第 0515005 号厚生労働省医薬局長通知に従い、本剤の臨床試験成績を踏まえ、本剤の Company Core Data Sheet（CCDS）、海外添付文書、及び類薬の「使用上の注意」を参考に設定した。

1.8.4.1　用法及び用量に関連する使用上の注意

1.8.4.1.1　用法及び用量に関連する使用上の注意（案）

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

1. 体重 1 kg あたり本剤 1 国際単位（IU）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 12 歳以上の患者では 1.3%（1.3 IU/ dL）、12 歳未満では 1%（1 IU/ dL）上昇することが見込まれる。
   なお、患者の状態と反応により調整すること。必要量は以下の計算式に基づき算出すること。

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

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。血液凝固第 IX 因子の活性に到達し維持されるようにすること。

急性出血時における投与量設定及び投与間隔の目安

出血の程度	必要な血液凝固第IX因子レベル（%又はIU/dL）	投与頻度(時間)又は投与期間(日)
軽度及び中等度 例：関節出血、筋出血、口腔内出血	30～60	通常、単回投与で十分である。さらに出血所見が認められる場合、48～72 時間後に追加投与すること。
重度 例:生命を脅かす出血、腸腰筋を含む深部の筋出血	60～100	初めの週では 48～72 時間ごとに追加投与。出血が停止し、治癒するまで、維持用量を週 1 回投与する。

周術期における投与量設定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(%又は IU/dL)	投与頻度（時間）又は投与期間（日）
小手術 （合併症のない抜歯を含む）	50～80	通常、単回投与で十分である。必要に応じ、出血が停止し治癒するまで 48～72 時間後に追加投与を行う。
大手術	初回：60～100	初めの週では 48～72 時間ごとに追加投与。出血が停止し、治癒するまで、維持用量を週 1～2 回投与する。

3. 定期的な投与について、7 日に 1 回の投与から 14 日に 1 回の投与に変更する場合は、直近の出血状況等、患者の状態を考慮して変更の要否を判断すること。[「臨床成績」の項参照]

1.8.4.1.2　用法及び用量に関連する使用上の注意の設定根拠

本剤の CCDS、米国添付文書及び類薬の「使用上の注意」に基づき設定した。

1.8.4.2　慎重投与

1.8.4.2.1　慎重投与（案）

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 本剤の有効成分及び添加物、又はハムスター由来蛋白質に対し過敏症の既往歴のある患者

(2) 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

(3) 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。］

1.8.4.2.2　慎重投与の設定根拠

(1)：本剤の CCDS、類薬の「使用上の注意」に基づき設定した。

(2)：類薬において報告があるため、類薬の「使用上の注意」の記載及び本剤の米国添付文書に基づき設定した。

(3)：PMDA からの指示により、類薬の「使用上の注意」に基づき設定した。

1.8.4.3　重要な基本的注意

1.8.4.3.1　重要な基本的注意（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、観察を十分に行うこと。［「副作用」の項参照］ (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、急性過敏症反応の徴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注射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。

1.8.4.3.2　重要な基本的注意の設定根拠

(1)：一般的な注意として、CCDS 及び類薬の「使用上の注意」に基づき設定した。

(2)~(5)：本剤の CCDS 及び類薬の「使用上の注意」に基づき設定した。
(6)：本剤は在宅治療で自己投与をすることが想定されるため、一般的な注意事項について設定した。

1.8.4.4　副作用

1.8.4.4.1　副作用（案）

3. 副作用

治療歴のある血友病 B 患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同試験において、安全性解析集団 107 例（国内 10 例、海外 97 例）中 8 例（7.5%、日本人 1 例を含む）に副作用が認められた。その主な副作用は、頭痛 2 例（1.9%）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…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可能性があるので、観察を十分に行い、血管浮腫、悪寒、蕁麻疹、血圧低下、頻脈、呼吸困難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。血栓塞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

	1～2%未満	1%未満	頻度不明
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	
皮膚		発疹、湿疹	
免疫系障害		過敏症	インヒビターの発現 a)

a) 実施中の継続試験において未治療患者で、インヒビターの発現が報告されている。

1.8.4.4.2　副作用の設定根拠

本剤の CCDS に基づき、日本を含む国際共同第 II/III 相臨床試験（CSL654_3001）及び海外 3 試験の安全性成績を記載した。

1.8.4.5　高齢者への投与

1.8.4.5.1　高齢者への投与（案）

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。

1.8.4.5.2　高齢者への投与の設定根拠

一般的な注意として、本剤の CCDS 及び類薬の「使用上の注意」を参考に平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 607 号に基づき設定した。

1.8.4.6　妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1.8.4.6.1　妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案）

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。なお、生殖発生毒性試験は実施していない。］
(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。］

1.8.4.6.2　妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠

本剤の非臨床試験では生殖発生毒性試験は実施していないこと、また、本剤の臨床試験においては妊婦・産婦・授乳婦への治療経験がないことより、本剤の CCDS 及び類薬の「使用上の注意」に基づき設定した。

1.8.4.7　小児等への投与

1.8.4.7.1　小児等への投与（案）

6. 小児等への投与
12 歳未満の患者では、成人よりも高い投与量が必要になる可能性があるため、投与量の調節について適宜検討すること。［「用法及び用量」及び「薬物動態」の項参照］

1.8.4.7.2　小児等への投与の設定根拠

本剤の CCDS 及び類薬の「使用上の注意」を参考に設定した。

1.8.4.8　臨床検査結果に及ぼす影響

1.8.4.8.1　臨床検査結果に及ぼす影響（案）

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。カオリン含有 aPTT 試薬又はアクチン FS 含有 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。

1.8.4.8.2　臨床検査結果に及ぼす影響の設定根拠

本剤の CCDS 及び類薬の「使用上の注意」を参考に設定した。

1.8.4.9　適用上の注意

1.8.4.9.1　適用上の注意（案）

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) 添付の溶解液以外は使用しないこと。本剤に溶解液全量を加えた後、バイアルを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) 他剤と混合しないこと。
4) 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) 投与時：

1) 溶解液をさらに希釈しないこと。
2) 微粒子又は変色の有無を投与前に目視検査すること。濁り又は沈殿のある薬液は使用しないこと。
3) 一度溶解した液は 25℃以下で 4 時間保存することができる。4 時間以内に使用されない場合は、廃棄すること。

(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) 使用後の残液や医療機器は施設の指示に従い適切に廃棄すること。

1.8.4.9.2　適用上の注意の設定根拠

調製時 1)～4)、投与時 1)～2)、在宅自己注射 1)～3)

本剤の CCDS の及び類薬の「使用上の注意」を参考に設定した。

投与時 3)

本剤の安定性試験成績に基づき設定した。

イデルビオン静注用 250
イデルビオン静注用 500
イデルビオン静注用 1000
イデルビオン静注用 2000

1.9　一般的名称に係る文書

CSL ベーリング株式会社

1.9. 一般的名称に係る文書

アルブトレペノナコグ　アルファ（遺伝子組換え）は、以下の通り、平成 28 年 1 月 15 日付で医薬品一般的名称の指定を受けた。

	英　名	日　本　名
医薬品一般的名称	Albutrepenonacog Alfa (Genetical Recombination)	アルブトレペノナコグ　アルファ （遺伝子組換え）
化学名又は本質記載	［英名］ 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) composed of 1,018 amino acid residues. ［日本名］ 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．	
化学構造式又はアミノ酸配列等	アミノ酸配列及び推定主要糖鎖構造は別紙の通り	
分子式及び分子量	$C_{5077}H_{7846}N_{1367}O_{1588}PS_{67}$：115,622.87（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）	

なお、本剤は albutrepenonacog alfa という名称で r-INN に掲載されている。

INN 収載名称	albutrepenonacog alfa
INN 掲載誌	r-INN: List 70, WHO Drug Information Vol. 27, No. 3, 2013

別紙　アミノ酸配列及び推定主要糖鎖構造

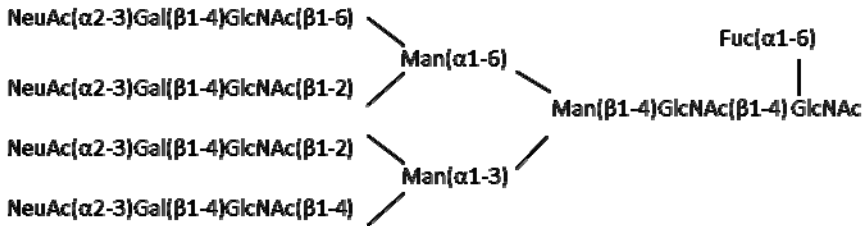
アミノ酸配列及びジスルフィド結合



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, T159, N167, T169, T172 , T179：糖鎖結合部位

主な推定糖鎖構造

N 結合型糖鎖：N157, N167



O 結合型糖鎖

S53

Xyl-Xyl-Glc

S61

Fuc

GlcNAc-Fuc

Gal-GlcNAc-Fuc

NeuAc-Gal- Gal NAc-Fuc

T148, T159, T163, T169 又は T172；T179

$NeuAc_{1,2}$|　Gal-GalNAc

イデルビオン静注用 250
イデルビオン静注用 500
イデルビオン静注用 1000
イデルビオン静注用 2000

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

CSL ベーリング株式会社

平成 10 年 3 月 18 日医薬審査第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い作成した。

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>アルブトレペノナコグ　アルファ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子融合糖タンパク質
アミノ酸配列及び推定主要糖鎖構造は別紙の通り</td></tr>
<tr><td>効能又は効果</td><td>血液凝固第IX因子欠乏患者における出血傾向の抑制</td></tr>
<tr><td>用法及び用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：アルブトレペノナコグ　アルファ（遺伝子組換え）
製剤：
イデルビオン静注用 250　（1 バイアル中本薬 250 国際単位含有）
イデルビオン静注用 500　（1 バイアル中本薬 500 国際単位含有）
イデルビオン静注用 1000　（1 バイアル中本薬 1000 国際単位含有）
イデルビオン静注用 2000　（1 バイアル中本薬 2000 国際単位含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性試験
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量</td><td>無毒性量</td></tr>
<tr><td>ラット（雌雄）</td><td>単回投与</td><td>IV</td><td>0、75、150、500 IU/kg</td><td>500 IU/kg</td></tr>
<tr><td>ラット（雌雄）</td><td>単回投与</td><td>IV</td><td>0、500 IU/kg</td><td>500 IU/kg</td></tr>
<tr><td>サル（雌雄）</td><td>単回投与</td><td>IV</td><td>0、75、150、500 IU/kg</td><td>500 IU/kg</td></tr>
</table>
反復投与毒性試験
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間、経路</td><td>投与量</td><td>無毒性量</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>ラット（雌雄）</td><td>4 週間、IV
回復期 2 週間</td><td>0、75、150、500 IU/kg/日</td><td>500 IU/kg/日</td><td>抗体産生以外、特になし。</td></tr>
<tr><td>ラット（雌雄）</td><td>26 週間、IV
回復期 4 週間</td><td>0、500、2000 IU/kg/日</td><td>2000IU/kg/日</td><td>特になし。</td></tr>
<tr><td>サル（雌雄）</td><td>4 週間、IV</td><td>0、75、150、500 IU/kg/日</td><td>500 IU/kg/日</td><td>抗体産生以外、特になし。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>副作用</td><td>国際共同治験 107 例の副作用発現率：
8／107＝7.5%
<table><tr><th>副作用の種類</th><th>発現頻度（例）</th><th>発現率（%）</th><th>発現件数（件）</th></tr><tr><td>頭痛</td><td>2</td><td>1.9</td><td>3</td></tr><tr><td>浮動性めまい、</td><td>1</td><td>0.9</td><td>1</td></tr><tr><td>熱感</td><td>1</td><td>0.9</td><td>1</td></tr><tr><td>注射部位紅斑</td><td>1</td><td>0.9</td><td>1</td></tr><tr><td>注射部位血腫</td><td>1</td><td>0.9</td><td>1</td></tr><tr><td>発疹</td><td>1</td><td>0.9</td><td>5</td></tr><tr><td>湿疹</td><td>1</td><td>0.9</td><td>1</td></tr><tr><td>便秘</td><td>1</td><td>0.9</td><td>1</td></tr><tr><td>過敏症</td><td>1</td><td>0.9</td><td>1</td></tr></table>
国際共同治験 107 例において、臨床上問題となる臨床検査異常変動は見られなかった。
なお、データカットオフ後に発生した PUP1 例でインヒビターの産生が認められた。</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>CSL ベーリング株式会社（輸入・販売）
製造：CSLBehring GmBH</td></tr>
</table>

別紙　アミノ酸配列及び推定主要糖鎖構造

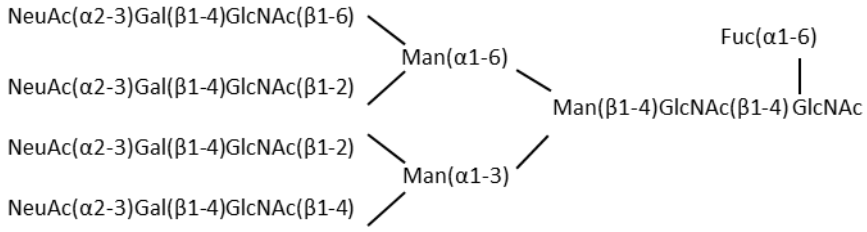
アミノ酸配列及びジスルフィド結合



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, T159, N167, T169, T172 , T179：糖鎖結合部位

主な推定糖鎖構造

N 結合型糖鎖：N157, N167



O 結合型糖鎖

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

別紙様式１

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	アルブトレペノナコグ　アルファ（遺伝子組換え）
販売名：	イデルビオン静注用250／イデルビオン静注用500／イデルビオン静注用1000／イデルビオン静注用2000
申請者：	CSL ベーリング株式会社
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
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あたり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。
生物由来原料等の使用の有無	[x]　使用→ 使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原料等	□ヒト由来細胞・組織、□ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 [x]動物由来細胞・組織、□動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞
生物由来原料等の使用目的	[x]宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原材料、 □製剤添加物、□その他（ ）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	ICH Q5A「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」（平成12年2月22日医薬審第329号）（別紙様式2 参照）
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	ICH Q5A「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」（平成12年2月22日医薬審第329号）に従い実施。（別紙2 参照）
製造工程の概要（フローチャート）：	別紙1 参照

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称 注1），注2）	チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、 □ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、[x]動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、[x]宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容注3）	ICH Q5A「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」（平成 12 年 2 月 22 日医薬審第 329 号）に従い実施。（別紙 3 参照）
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容注4）	なし
製造工程の概要（フローチャート）注5）注6）（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 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要注7）	ICH Q5A「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」（平成 12 年 2 月 22 日医薬審第 329 号）に従い実施。（別紙 2 参照）

注１）複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料等ごとに作成する。

注２）動物種及び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）生物由来原料等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等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。

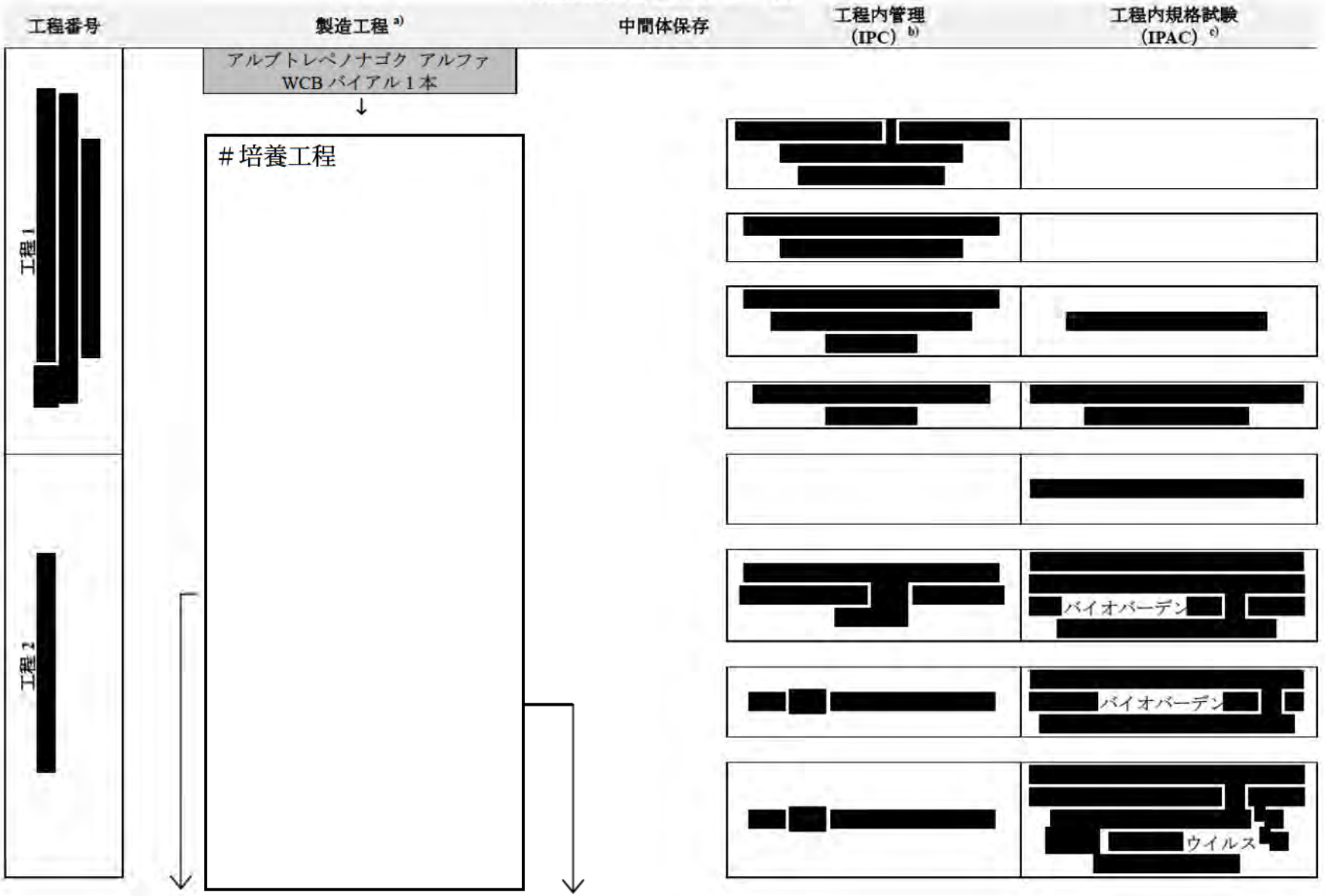
注６）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。

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。生物由来原料等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。

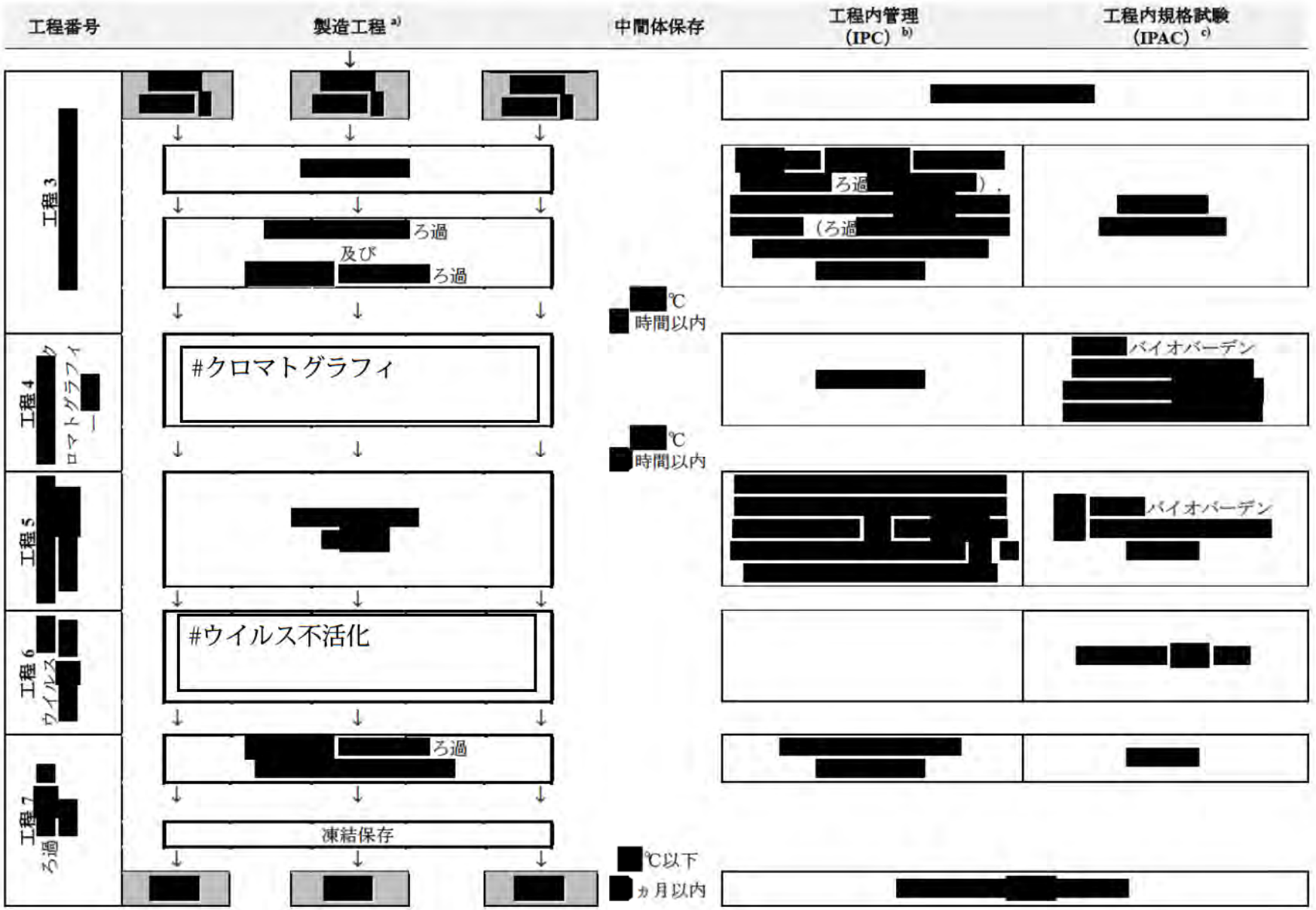
別紙１

原薬アルブトレペノナコグ　アルファ（遺伝子組み換え）の製造工程の概要

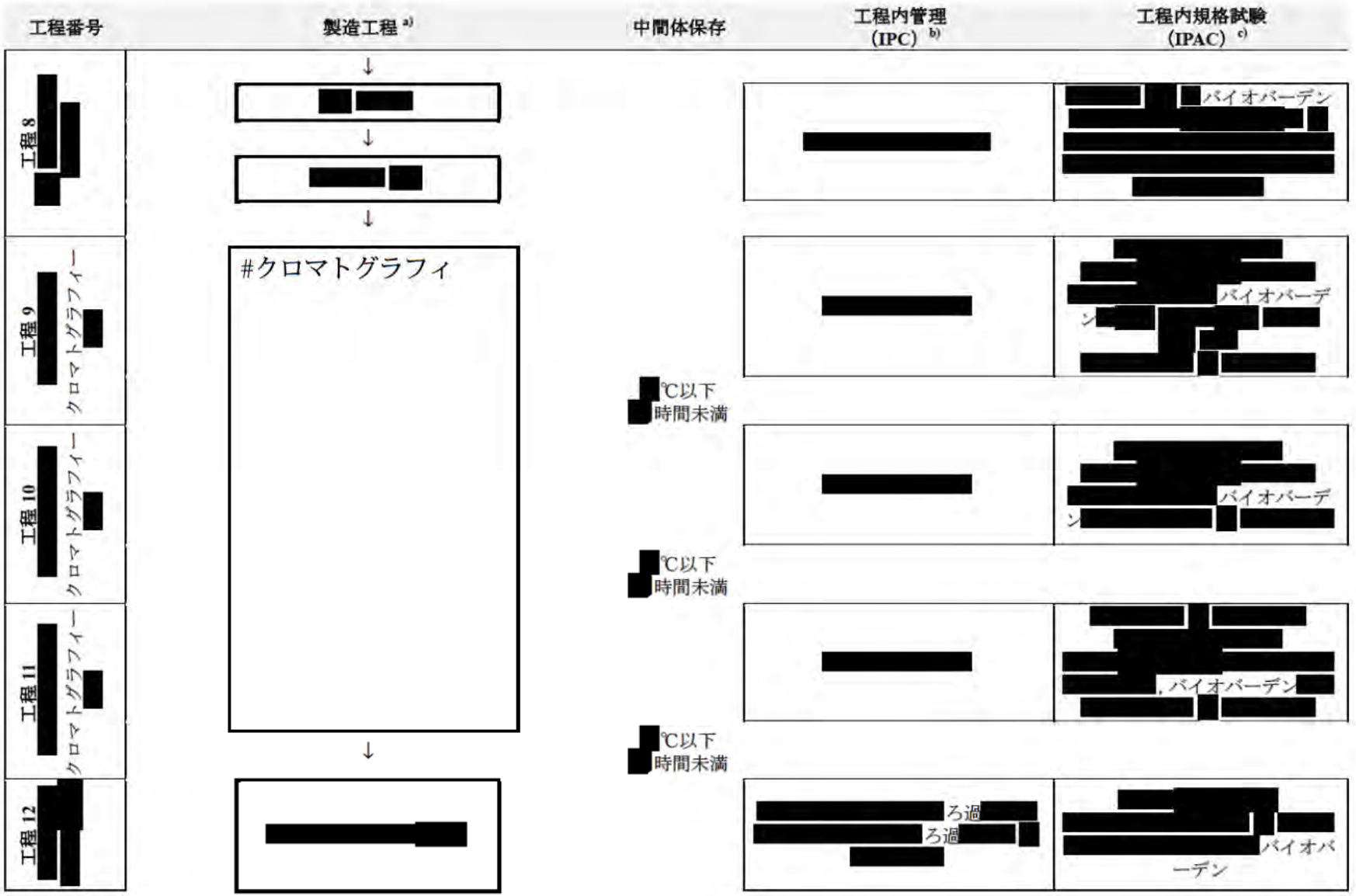
原薬の製造工程フロー図



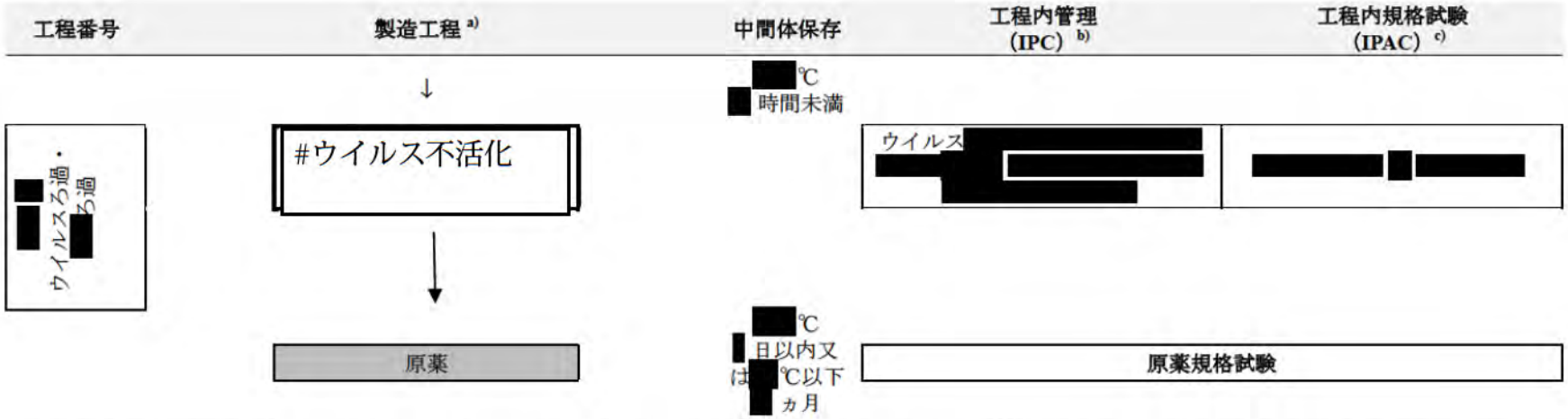
#新薬情報提供時に置き換え



#新薬情報提供時に置き換え



#新薬情報提供時に置き換え



a) 本の WCB バイアルから の原薬中間体（BDI）を製造する。工程 2 で，ルの生産培養を実施し ロットの未精製バルク（UPB）及び BDI を製造する（図中 3 本の矢印で示す）。最後の UPB につき，ウイルス試験を実施する。の交換容量（mL 樹脂当たり最大 IU/mL）を超えない数の BDI バッグを融解し，プールする。BDI 及び原薬の規格試験を行う。BDI は重要中間体である。

b))IPC（工程内管理・処置基準）：工程の進行中にモニターされるパラメーター。IPC が適切であれば，設定した規格及び判定基準に適合する中間体・原薬が保証される。

c) IPAC（工程内規格試験・判定基準）：測定された結果，製品の品質や工程パフォーマンスの特性が確認できるパラメーター。IPC と IPAC の違いは，IPC が工程の進行・決定に関わるパラメーター（例えはろ過）であるのに対し（ICH Q6B 参照，処置基準），IPAC は工程が下流まで進行しないと得られない（工程の進行の結果得られる）パラ
メーター（例えばバイオバーデン）である。

d) ，（ウイルス）及びウイルスは IPAC よりむしろ規格と考えられるが，工程内試験を完全にするため IPAC に含める。

1) 工程 3 で得た液に負荷液希釈緩衝液を加えカラムに負荷し，有効成分をカラムに吸着。種類のでカラムを洗浄後，で有効成分を溶出する。

2) SD 処理液（濃度：%，（）濃度：%）を調製し，温度 ～ ℃で維持する。工程 5 で得たに対し を 量添加し， 及び の終濃度をそれぞれ %（w/w）及び %（w/w）とし，ロッカープラットホームで，温度 ～ ℃，振とう速度 ～ rpm，振とう角度 ～ 度で ～ 時間インキュベートする。

3) 工程 12 で得たろ過を，孔径 μm のフィルター（社製，材質：，面積： cm^2，又は同等品）でろ過後，個のウイルス（，材質：，孔径：nm，面積： m^2，又は同等品）を用いて，それぞれ 回ずつ連続してろ過する（ろ過圧： ～ bar，ろ過時間： 分以内）。ウイルスろ過への負荷量は最大 L/m^2 とする。

重要工程を二重線で示す。
不活化及び除去処理には下線を付す。

#新薬情報提供時に置き換え

別紙 2 ウイルスクリアランス試験結果

rIX-FP 原薬の製造工程の以下の 3 工程につき，4 種類のモデルウイルスを用いてウイルスクリアランス試験を実施した。

- [redacted]クロマトグラフィー
- [redacted]
- [redacted] ウイルス[redacted]

ウイルスバリデーション試験の要約を以下に示す。

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	ウシウイルス性下痢ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	イヌパルボウイルス
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去ろ過	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
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）：[redacted]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 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 クリアラン指数 を括弧内 に 示した 。

別紙 3　生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理内容

表 1　MCB，WCB 及び CAL の純度試験結果

試験	判定基準	試験結果 [a)]			
		MCB	WCB（初代）	WCB（2 代）	CAL
＜無菌試験，マイコプラズマ試験＞					
無菌試験					
マイコプラズマ	マイコプラズマ マイコプラズマの生育に対し適性であること				
マイコプラズマ	マイコプラズマ				
＜レトロウイルス試験＞					
	ウイルス ウイル				
	ウイルス ウイルス	ウイルス			ウイルス
＜外来性ウイルス試験＞					
ウイルス	ウイルス				
ウイルス	ウイルス				
ウイルス	ウイルス				
ウイル ス ウイルス	ウイル				
ウイルス	ウイルス				

表 1　MCB，WCB 及び CAL の純度試験結果（続き）

試験	判定基準	試験結果[a)]			
		MCB	WCB（初代）	WCB（2 代）	CAL
[redacted]ウイルス	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]ウイルス	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]ウイルス	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]ウイルス	[redacted]ウイルス[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]ウイルス	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

－　試験は実施せず。[redacted]ウイルスと[redacted]ウイルスの試験法は MCB の試験時には利用できなかった。薬事規制ガイドラインの国際調和に従い，WCB の試験項目は制限し，MCB と CAL では包括的な試験を実施した。

- 試験は[redacted]社が実施した[redacted]試験及び[redacted]試験は[redacted]社（[redacted]，米国）に委託した。
- [redacted]試験は，10～100 分子の[redacted]が検出可能。
- [redacted]試験対象ウイルス（[redacted]種）：[redacted]ウイルス，[redacted]ウイルス，[redacted]ウイルス，[redacted]ウイルス，[redacted]ウイルス，[redacted]ウイルス，[redacted]ウイルス，[redacted]ウイルス，[redacted]ウイルス NS1，[redacted]ウイルス，[redacted]ウイルス，[redacted]ウイルス。WCB（2 代）と CAL では[redacted]ウイルスの代わりに[redacted]ウイルスを用いた。
- [redacted]試験対象ウイルス（[redacted]種）：[redacted]ウイルス，[redacted]ウイルス（[redacted]ウイルス），[redacted]ウイルス，[redacted]ウイルス，[redacted]ウイルス，[redacted]ウイルス，[redacted]ウイルス，[redacted]ウイルス，[redacted]ウイルス，[redacted]ウイルス，[redacted]ウイルス，[redacted]ウイルス，[redacted]ウイルス，[redacted]ウイルス，[redacted]ウイルス，[redacted]ウイルス。WCB（2 代）と CAL では[redacted]ウイルスの代わりに[redacted]ウイルスを用いた。
- [redacted]の[redacted]試験の検出限界は 100 コピー
- [redacted]ウイルス（[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]及び[redacted]）に対する[redacted]を用いて[redacted]法により測定した。
- [redacted]ウイルス（[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]及び[redacted]）に対する[redacted]を用いて[redacted]法により測定した。
- [redacted]ウイルス[redacted]試験の検出限界は 10 コピー。
- [redacted]ウイルス[redacted]試験の検出限界は 10 コピー。
- [redacted]ウイルス[redacted]試験の検出限界は，それぞれ 100 コピー及び 10 コピー。

表 2　MCB，WCB 及び CAL の特性解析試験結果

試験	判定基準	試験結果 a)			
		MCB	WCB（初代）	WCB（2 代）	CAL
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

- [redacted] 社で試験を実施した。[redacted]の決定は[redacted]社（NC, USA）及び[redacted]社（[redacted], USA）に[redacted]した。
- コピー数は[redacted]（[redacted]）に対し[redacted]して求めた。MCB のこの値（[redacted]）は 20[redacted]年に[redacted]時の成績である。20[redacted]年（[redacted]）に測定された[redacted]であった。本試験は[redacted]であることを考慮すると，[redacted]としては，20[redacted]年の結果より 20[redacted]年の結果を採用する方が適切であると考えられる。

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S　原薬（Coagulation Factor IX, recombinant, CSL Behring）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.1　一般情報（Coagulation Factor IX, recombinant, CSL Behring GmbH）						
3.2.S.1.1		Nomenclature		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.1.2		Structure		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.1.3		General Properties		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2　製造（Coagulation Factor IX, recombinant, CSL Behring）						
3.2.S.2.1		Manufacturer(s)		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.2.1		Overall process Summary		CSL Behring GmbII （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.2.2		Batch and Scale Definition		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.2.3		Manufacturing Process Flow Diagram		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.2.4		Manufacturing Process Description		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.2.5		Process Controls		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.2.6		Conditions of Use and Re-Use of Materials		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.1		Control of Materials		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.2		Source, History and Generation of the Cell Substrate		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.2.1		Derivation and characterisation of [redacted]		[redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.2.2		Certificates for FBS Batches Used by [redacted] for [redacted]		CSL Limited （海外）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S　原薬（Coagulation Factor IX, recombinant,　CSL Behring）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.2.3.2.3	[redacted] nd [redacted]	Recombinant factor IX albumin fusion protein- Preclinical investigations to evaluate and define a development candidate	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.2.4	[redacted]	CSL654 Cell Line Development Report	[redacted]	CSL Limited （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.3		Cell Banking System, Characterization and Testing		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.4		Raw Materials used in the manufacture of rIX-FP BDI and DS				
3.2.S.2.3.4.7		[redacted] CoA Starting Material Specification				
3.2.S.2.3.3.1	[redacted] and [redacted]	Preparation and Testing of the rIX-FP [redacted] Master Cell Bank	[redacted]	[redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.3.1.1		Overview of Reports for Preparation and Characterization of the CSL654 MCB (Lot No. 09017850)		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.3.1.2		Sterility Test Report	[redacted]	[redacted] 他 （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.3.2	[redacted] and [redacted]	Preparation and Testing of the CSL 654, [redacted] Working Cell Bank	[redacted] 9	[redacted]. （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.3.2.1		Reports for Preparation and Characterization of the CSL654 First WCB (Lot No. 09017860)		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.3.2.2		Sterility Test Report	[redacted]	[redacted] 他 （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.3.3	[redacted] and [redacted]	Preparation of a CSL 654, [redacted] Working Cell Bank for CSL Limited	[redacted]	[redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.3.3.1	[redacted] and [redacted]	Qualiticaton of CLS654 Wirking Cell Bank Batch ＃21063BR	[redacted]	[redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.3.3.2		Overview of Reports for Preparation and Characterization of the CSL654 Second WCB (Lot No. 120270970)		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.3.3.3		Sterility Test Report	[redacted]	[redacted] 他 （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.3.4		Overview of Reports for Preparation and Characterization of the CSL654 Cells at the Limit of In-vitro Cell Age		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2.S　原薬（Coagulation Factor IX, recombinant,　CSL Behring）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.2.3.3.4.1		CSL654 PPCB Manufacture and Characterisation		CSL Limited （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.3.4.2		Cell Growth for Assays		（海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.3.4.3		Sterility Test Report		CSL Limited （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.3.5		Interim Stability of CSL654 rIX-FP Cell Substrate Under Cryostorage		CSL Limited （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.4		Raw Materials Used in the Manufacture of rIX-FP BDI and DS		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.4.1		CoA		（海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.4.2		CoA		（海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.4.3		CoA		（海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.4.4		CoA		（海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.4.5		CoA		（海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.4.6		CoA			社内資料	評価
3.2.S.2.3.4.7		CoA			社内資料	評価
3.2.S.2.3.4.8		Specification of Starting Material		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.4.9		Specification of Starting Material		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.5		Buffers and Solutions Used in the Manufacture of rIX-FP BDI and DS		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.6		Auxiliary Materials Used in the Manufacture of rIX-FP BDI and DS		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.6.1		CoA		（海外）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S　原薬（Coagulation Factor IX, recombinant,　CSL Behring）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.2.3.6.2	[redacted]	Specification of Starting [redacted]		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.6.3	[redacted]	Specification of [redacted]		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.6.4	[redacted]	Specification of [redacted]		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.7		Control of Source and Starting Materials of Biological Origin		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3.7.1	[redacted]	TSE and Virus Safety Evaluation - [redacted]	[redacted]	[redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.4.1		Control of Critical Steps		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.4.2		Control of Critical Intermediates		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.4.2.1	[redacted]	Investigation of the stability of the Recombinant Factor IX-Albumin Fusion Protein Bulk Drug Intermediate	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.4.3		BDI testing and corresponding Method Validation Reports		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.4.3.1		[redacted] Turbidimetric LAL Assay for Project CH	[redacted]	[redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.4.3.2	[redacted]	Validation of Endotoxin Assay for CLS654 (project CH) per [redacted]	[redacted]	[redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.4.3.3		Bioburden Testing	[redacted]	[redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.4.3.4	[redacted]	Validation of SOP [redacted], Bioburden [redacted]	[redacted]	[redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.4.3.7		Determination of purity of Project CH Samples by [redacted]	[redacted]	[redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.4.3.8	[redacted]	Validation of SOP [redacted] Determination of purity of Project CH [redacted]	[redacted]	[redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.4.3.9		Protein Concentration determination of Project CH by [redacted]	[redacted]	[redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.4.3.10	[redacted]	Validation of SOP [redacted] Validation of the A280 Method for concentration Determination of CLS654	[redacted]	[redacted] （海外）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2.S　原薬（Coagulation Factor IX, recombinant,　CSL Behring）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.2.4.3.11		[redacted] Assay for Project CH Activity	[redacted]	[redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.4.3.12	[redacted]	Validation of SOP [redacted] [redacted] for Project CH Activity	[redacted]	[redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.4.3.13		Determination of [redacted] in Project CH Samples	[redacted]	[redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.4.3.14	[redacted]	Validation of the Determination of [redacted] in CSL654 (Project CH) Samples	[redacted]	[redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.4.3.15		Determination of [redacted] in Recombinant Factor IX Fusion Protein by [redacted]	[redacted]	[redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.4.3.16	[redacted]	Validation ot the [redacted] Test Method for the Determination of [redacted] in Recombinant Factor IX Fusion Protein by [redacted]	[redacted]	[redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.4.3.17		Determination of [redacted] in Recombinant FIX Samples by [redacted]	[redacted]	[redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.4.3.18	[redacted]	Validation of SOP [redacted] Determination of [redacted] in Recombinant FIX Samples by [redacted]	[redacted]	[redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.4.3.19		[redacted] Method for Project CH	[redacted]	[redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.4.3.20	[redacted]	Validation of SOP [redacted], [redacted] Method for Project CH	[redacted]	[redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.4.3.21		[redacted] of Project CH Samples	[redacted]	[redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.4.3.22		[redacted] of Quality Control Reagents and Samplles	[redacted]	[redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.5.1		Introduction to Process Validation Approach		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.5.1.1	[redacted]	PROCESS VALIDATION OVERALL SUMMARY rIX-FP / CSL654 ([redacted], [redacted]: WCB VIAL TO BDI)	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.5.1.2	[redacted]	PROCESS VALIDATION OVERALL SUMMARY rIX-FP / CSL654 ([redacted] PRODUCTION AREA: BDI TO DRUG SUBSTANCE)	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2.S　原薬（Coagulation Factor IX, recombinant,　CSL Behring）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.2.5.2		Process Control Strategy		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.5.3		Process Performance Qualification		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.5.3.1	[redacted]	Process Performance Qualification of the [redacted] L CSL654 BDI Manufacturing Process (Project CH): [redacted]	[redacted]	[redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.5.3.2	[redacted]	Process Performance Qualification of the [redacted] L CSL654 BDI Manufacturing Process (Project CH): [redacted]	[redacted]	[redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.5.3.3	[redacted]	PROCESS PERFORMANCE QUALIFICATION OF THE PRODUCTION PROCESS FOR rIX-FP DRUG SUBSTANCE IN THE PRODUCTION AREA [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.5.4		Continued Process Verification		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.5.4.1	[redacted]	CH-PVP-200.00 Continued Process Verification of the [redacted] L CSL654 Bulk Drug Intermediate Manufacturing Process	[redacted]	[redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.5.4.2	[redacted]	TRENDING OF RELEVANT PARAMETERS FOR rIX-FP DRUG SUBSTANCE MANUFACTURE AS PART OF CONTINUED PROCESS VERIFICATION CONTINUED PROCESS VERIFICATION PLAN	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.5.5		Ancillary Validation Studies		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.6		Manufacturing Process Development		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.6.1		Reports requested during review		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.6.1-1		Characterization of CSL 654 [redacted] Performance	[redacted]	[redacted] （海外）		
3.2.S.2.6.1-2		Characterization of CSL 654 [redacted] and [redacted] Performance	[redacted]	[redacted] （海外）		
3.2.S.2.6.1-3		CSL 654 Bulk Drug Intermediate Historical Production Data Report	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）		

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S　原薬（Coagulation Factor IX, recombinant,　CSL Behring）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.2.6.1-4		Characterization of CSL654 Production Stage		(海外)		
3.2.S.2.6.1-5		Evaluation of in CSL654		(海外)		
3.2.S.2.6.1-6		Process Performance Qualification of the L CSL654 BDI Manufacturing Process:		(海外)		
3.2.S.2.6.2		Comparability of rIX-FP (CSL654) Manufactured using		CSL Limited （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.6.3		Comparability of rIX-FP (CSL654) Manufactured using		CSL Limited （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.6.4		Definition of Critical Quality Attributes (CQAs) for		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.6.5		CSL654 (rIX) Bulk Drug Intermediate Manufacturing Process		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.6.6		CSL654 (rIX-FP) Drug Substance Manufacturing Process		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.6.7		CSL654 (rIX-FP) Bulk Drug Intermediate Process Justification Report		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.6.8		CSL654 (rIX-FP) Drug Substance Process Justification Report		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.6.9		Investigations into the Source, and Removal of in rIX-FP (CSL654)		CSL Limited （海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.6.10		Summary of Acceptable Operating Ranges in the CLS654 Downstream Manufacturing Process		(海外)	社内資料	評価
3.2.S.3　特性（Coagulation Factor IX, recombinant,　CSL Behring）						
3.2.S.3.1		Introduction to Structural and Functional Characterization		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.3.1.1		Structural Characterization		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.3.1.2		Functional Characterization		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.3.1.1.1		Primary structure analysis of Factor IX-FP (CSL654)		(海外)	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2.S　原薬（Coagulation Factor IX, recombinant,　CSL Behring）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.3.1.1.2	[redacted]	[redacted] of rIX-FP from [redacted] and [redacted] Processes	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.3.1.1.3	[redacted]	[redacted] of rIX-FP from the [redacted] Process	[redacted]	CSL Limited （海外）	社内資料	評価
3.2.S.3.1.1.4	[redacted]	[redacted] of recombinant factor IX fusion protein (BH37-BH40) and comparisons with the market product [redacted] and [redacted] by [redacted]	[redacted]	[redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.S.3.1.1.5	[redacted]	CSL654 [redacted] Study: [redacted] and [redacted] Reference Material	[redacted]	CSL Limited （海外）	社内資料	評価
3.2.S.3.1.1.6	[redacted]	CSL654 (rIX-FP) PPQ Batch Characterisation by [redacted]	[redacted]	CSL Limited （海外）	社内資料	評価
3.2.S.3.1.1.7	[redacted]	[redacted] Analysis of rIX-FP Drug Substance Samples derived from a Process Performance Qualification (PPQ) Campaign and Comparators	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.3.1.1.8	[redacted]	Comparability of rIX-FP Drug Substance Lots from [redacted] L Scale Manufacturing at [redacted]	[redacted]	CSL Limited （海外）	社内資料	評価
3.2.S.3.1.1.9	[redacted]	LABORATORY ANALYSIS REPORT CSL654 Drug Substance (recombinant Protein rIX-FP)	[redacted]	CSL Limited （海外）	社内資料	評価
3.2.S.3.1.1.10	[redacted]	Comparability study of [redacted] from recombinant human Factor IX fusion protein preparations (GT Code: BH37 – BH39)		[redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.S.3.1.1.11	[redacted]	Middle Down Characterisation of CSL654 with [redacted]	[redacted]	CSL Limited （海外）	社内資料	評価
3.2.S.3.1.2		Functional Characterization		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.3.1.2.1	[redacted]	[redacted] of rIX-FP	[redacted]	CSL Limited （海外）	社内資料	評価
3.2.S.3.1.2.2	[redacted]	[redacted] of rIX-FP Lot E4-809DS	[redacted]	CSL Limited （海外）	社内資料	評価
3.2.S.3.1.2.3	[redacted]	Characterisation of activated CSL654 binding to activated Factor VIII	[redacted]	CSL Limited （海外）	社内資料	評価
3.2.S.3.1.2.4	[redacted]	SIMULATION OF THE [redacted] IN VITRO	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2.S　原薬（Coagulation Factor IX, recombinant,　CSL Behring）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.3.1.2.5	and	Functional characterization and comparison of rIX-FP ENG and GMP lots to commercial FIX products		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.3.1.2.6	and	generation potential of rIX-FP		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.3.1.2.7	and	mediated activation of rIX-FP		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.3.1.2.8	and	mediated activation of rIX-FP		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.3.1.2.9	and	potential of rIX-FP by intrinsic activation		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.3.1.2.10	and	potential of rIX-FP by extrinsic activation		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.3.1.2.11	and	of activated rIX-FP		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.3.2		Impurities		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.3.2.1		Correlation Study of Analytical Methods for of CSL654		CSL Limited （海外）	社内資料	評価
3.2.S.3.2.2		CSL 654 –PROCESS RELATED -		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.3.2.3		CHARACTERIZATION OF COMPOUNDS BOUND TO PROTEIN AND OF LEACHABLES IN CSL654 FROM SCALE-UP MANUFACTURE		（海外）	社内資料	評価
3.2.S.3.2.4		A risk Assessment of Specific exposures in CLS 654		（海外）	社内資料	評価
3.2.S.3.2.5	and	Production and Characterization of specific for the rIX-FP Manufacturing Process		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.3.2.6		Impurity Mapping/Clearance for the CLS654 (project CH) Purification Process		（海外）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S　原薬（Coagulation Factor IX, recombinant,　CSL Behring）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.3.2.7	[redacted]	Identification and Quantification of a [redacted] in rIX-FP (CSL654)	[redacted]	CSL Limited （海外）	社内資料	評価
3.2.S.3.2.8	[redacted]	Analytical Screening of [redacted] Imputrities in CSL654	[redacted]	[redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.S.3.2.9	[redacted]	CHARACTERIZATION OF COMPOUNDS BOUND TO PROTEIN AND OF LEACHABLES IN CSL654	[redacted]	[redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.S.4　原薬の管理（Coagulation Factor IX, recombinant,　CSL Behring）						
3.2.S.4.1		Specification for the rIX-FP DS		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.2		Analytical Procedures		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.2.1	[redacted]	[redacted] determination of the [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.2.2	[redacted]	Determination of the Factor IX activity in in-process control samples	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.2.3	[redacted]	Quantitative determination of [redacted] in fusion protein rIX-FP on the [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.2.4	[redacted]	Determination of the purity of rIX-FP	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.2.5	[redacted]	[redacted] of recombinant Factor IX fusion protein rIX-FP)	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.2.6	[redacted]	Determination of the Factor [redacted] activity	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.2.7	[redacted]	Determination of the content of recombinant factor [redacted] fusion protein	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.2.8	[redacted]	Quantitative detection of [redacted] Proteins in rIX-FP	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.2.9	[redacted]	Determination of [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.2.10	[redacted]	Determination of endotoxins applying the [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.2.11	[redacted]	Determination of the total aerobic microbial count in in-process samples	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2.S　原薬（Coagulation Factor IX, recombinant,　CSL Behring）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.4.2.12	[redacted]	Practicability and [redacted] Test	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.2.13	[redacted]	Determination of the [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.2.14	[redacted]	Determination of [redacted] in rIX-FP	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.2.15	[redacted]	[redacted] Analysis of rIX-FP	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.3		Validation of Analytical Procedures		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.3.1	[redacted]	[redacted] Determination of Protein	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.3.2	[redacted]	Determination of the Factor IX Activity	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.3.3	[redacted]	Quantitative determination of [redacted] in fusion protein rIX-FP on the [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.3.4	[redacted]	Purity determination of rIX-FP	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.3.5	[redacted]	[redacted] of recombinant factor IX-Albumin fusionprotein (rIX-FP)	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.3.6	[redacted]	Determination of the Factor [redacted] Activity	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.3.7	[redacted]	Determination of the portion of recombinant factor [redacted] fusionprotein	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.3.8	[redacted]	Quantitative detection of [redacted] in rIX-FP	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.3.9	[redacted]	Determination of [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.3.10	[redacted]	Quantification of bacterial endotoxins using the LAL-test	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.3.11	[redacted]	Determination of the total aerobic microbial count	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.3.12	[redacted]	Determination of [redacted] in rIX-FP	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S　原薬（Coagulation Factor IX, recombinant, CSL Behring）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.4.3.13	[redacted]	[redacted] of rIX-FP	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.4		Batch Analysis		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.5		Justification of Specification for the rIX-FP DS		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.5　標準品又は標準物質（Coagulation Factor IX, recombinant, CSL Behring）						
3.2.S.5		Reference Standards or Materials		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.5.1	[redacted]	CoA CLS654 Reference Standard	[redacted]	CSL Limited （海外）	社内資料	評価
3.2.S.6　容器及び施栓系（Coagulation Factor IX, recombinant, CSL Behring）						
3.2.S.6.1		Description of the rIX-FP DS Container Closure System		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.6.2		Suitability of the rIX-FP DS Container Closure System		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.6.2.1	[redacted]	Plastic-derived Disposables with Product Contact Extractables Study	[redacted]	CSL Limited （海外）	社内資料	評価
3.2.S.6.2.2	[redacted]	Plastic-derived Disposables with Product Contact Extractables and Leachables Studies	[redacted]	CSL Limited （海外）	社内資料	評価
3.2.S.7　安定性（Coagulation Factor IX, recombinant, CSL Behring）						
3.2.S.7.1		Stability Summary and Conclusions		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.7.1.1		Stability Report of Recombinant Factor IX Albumin Fusion Protein CSL654 Drug Substance (540502U30) Manufactured at CSL Parkville from a [redacted] L Engineering Batch (Original Process)	[redacted]	CSL Limited （海外）	社内資料	評価
3.2.S.7.1.2		Stability Report of Recombinant Factor IX Albumin Fusion Protein CSL654 Drug Substance (Lot# 540502U62) Manufactured at CSL Parkville from a [redacted] L Engineering Batch (Refined Process)	[redacted]	CSL Limited （海外）	社内資料	評価
3.2.S.7.1.3		Final Stability Report for GMP rIX-FP (CSL654) Drug Substance Manufactured at CSL Limited, Parkville	[redacted]	CSL Limited （海外）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S　原薬（Coagulation Factor IX, recombinant,　CSL Behring）

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.7.1.4	[redacted]	STABILITY STUDY FOR THE rIX-FP DRUG SUBSTANCE MANUFACTURED IN THE [redacted] PRODUCTION AREA AND STORED IN CELSIUS FFTP BAGS AT ≤[redacted]°C	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.7.1.5	[redacted]	STABILITY STUDY FOR THE rIX-FP DRUG SUBSTANCE MANUFACTURED IN THE [redacted] PRODUCTION AREA AND STORED IN CELSIUS FFTP BAGS AT ≤[redacted]°C	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.7.1.5.1	[redacted]	STABILITY STUDY FOR THE rIX-FP DRUG SUBSTANCE MANUFACRED IN THE [redacted] PRODUCTION AREA AND STORED IN CELSIUSFFTP BAGS AT ≤[redacted]°C -ADDITIONAL AYALYSIS	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.7.1.6		Forced Degradation Study		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.7.1.6.1	[redacted]	Summary Report of Recombinant Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) Forced Degradation	[redacted]	CSL Limited （海外）	社内資料	評価
3.2.S.7.2		Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.S.7.3		Stability Data		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2.P　製剤（CSL654、凍結乾燥注射剤）

CTD No.-資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.P.1 製剤及び処方（CSL654、凍結乾燥注射剤）						
3.2.P.1		Description and Composition of the Drug Product		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤設計（CSL654、凍結乾燥注射剤）						
3.2.P.2.1		Components of the Drug Product		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.2.2		Formulation Development		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.2.2.1	[redacted]	Formulation and Lyophilisation Summary Development Report for Recombinant Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP)	[redacted]	CLS Limited（海外）	社内資料	評価
3.2.P.2.2.2		Summary Development Report For The 250 IU And 2000 IU Drug Product Dosage Forms of Recombinant Factor IX Albumin Fusion		CLS Limited（海外）	社内資料	評価
3.2.P.2.2.3	[redacted]	CSL654 - Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin - Optimisation of the Lyophilisation Procedure for the 2000 U Drug Product Dosage Form	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.2.3		Manufacturing Process Development		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.2.3.1	[redacted]	CSL654 (RIX-FP) DRUG PRODUCT MANUFACTURING PROCESS PARAMETERS DETAILED POTENTIAL FAILURE MODES AND EFFECTS ANALYSIS(FMEA)	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.2.3.2	[redacted]	CSL654 (rIX-FP) DRUG PRODUCT PROCESS JUSTIFICATION REPORT	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.2.4		Container Closure System		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.2.5		Microbiological Attributes		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.2.5.1	[redacted]	ROUTINE RE-VALIDATION OF ASEPTIC PROCESSES BY MEDIA FILLS IN THE FILLING AREA [redacted] SUMMARY REPORT 20[redacted]/20[redacted])	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.2.6		Compatibility		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3 製造（CSL654、凍結乾燥注射剤）						

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2.P　製剤（CSL654、凍結乾燥注射剤）

CTD No.-資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.P.3.1		Manufacturer(s)		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.2		Batch Formula		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.3.1		Drug Product (DP) Manufactring Procee Flow Diagram		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.3.2		Description of the CSL654 Drug Product Manufacturing Process		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.3.3		Reprocessing		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.4.1		Controls of Critical Steps		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.5.1		Introduction of Process Validation of The Drug Product		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.5.1	[redacted]	PROCESS VALIDATION OVERALL SUMMARY rIX-FP / CSL654	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.5.2		Process Control Strategy		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.5.3		Process Performance Qualification		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.5.3.1	[redacted]	PROCESS PERFORMANCE QUALIFICATION OF THE PRODUCTION PROCESS FOR rIX-FP DRUG PRODUCT IN THE PRODUCTION AREA [redacted] AND IN THE FILLING AND LYOPHILIZATION AREA IN [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.5.3.2	[redacted]	PROCESS PERFORMANCE QUALIFICATION (PPQ) OF THE LYOPHILIZATION OF rIX-FP / CSL654 (BUILDING [redacted])	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.5.4		Filling Validation Data		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.5.4.1	[redacted]	PROCESS VALIDATION FOR THE FILLING PROCESS OF rIX-FP 500 IU	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2.P　製剤（CSL654、凍結乾燥注射剤）

CTD No.-資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.P.3.5.4.2	[redacted]	PROCESS VALIDATION FOR THE FILLING PROCESS OF rIX-FP 1000 IU	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.5.4.3	[redacted]	PROCESS VALIDATION FOR THE FILLING PROCESS OF rIX-FP 2000 IU	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.5.4.4	[redacted]	PROCESS VALIDATION FOR THE FILLING PROCESS OF rIX-FP 250 IU	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.5.5		Lyophilization Validation Studies		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.5.5.1	[redacted]	LYOPHILIZATION VALIDATION OF rIX-FP / CSL654 250 IU USING FREEZE-DRYERS [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.5.5.2	[redacted]	LYOPHILIZATION VALIDATION OF rIX-FP / CSL654 500 IU USING FREEZE-DRYERS [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.5.5.3	[redacted]	LYOPHILIZATION VALIDATION OF rIX-FP / CSL654 1000 IU USING FREEZE-DRYERS [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.5.5.4	[redacted]	LYOPHILIZATION VALIDATION OF rIX-FP / CSL654 2000 IU USING FREEZE-DRYERS [redacted] (BUILDING [redacted])	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.5.6		[redacted] Validation Results		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.5.7		[redacted] Results		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.5.8		[redacted] Validation		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2.P　製剤（CSL654、凍結乾燥注射剤）

CTD No.-資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.P.3.5.9		[redacted] Bulk Validation		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.5.10		[redacted] Validation		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.5.10.1	[redacted]	Validation of [redacted]	[redacted]	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.5.10.2	[redacted]	VERIFICATION OF [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.5.10.3	[redacted]	Validation of [redacted]	[redacted]	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.5.11		Continued Process Verification		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.5.11.1	[redacted]	TRENDING OF RELEVANT PARAMETERS FOR rIX-FP DRUG PRODUCT MANUFACTURE AS PART OF CONTINUED PROCESS VERIFICATION CONTINUED PROCESS VERIFICATION PLAN	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理（CSL654、凍結乾燥注射剤）						
3.2.P.4.1		Specifications of Excipients		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.4.1.1	[redacted]	Specification of Starting Material (D (+)-Sucrose)	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.4.1.2	[redacted]	Specification of Starting Material (Tween® 80 (Polysorbate))	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2.P　製剤（CSL654、凍結乾燥注射剤）

CTD No.-資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.P.4.1.3	[redacted]	Specification of Starting Material (D(-)-Mannite)	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.4.1.4	[redacted]	Specification of Starting Material (tri-Sodium citrate dihydrate)	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.4.1.5	[redacted]	Specification of Starting Material (Hydrochloric acid 1 mol/L)	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.4.2		Analytical Procedures		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.4.2.1	[redacted]	Identity test by means of [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.4.2.2	[redacted]	Measurement of [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.4.2.3	[redacted]	Determination of the [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.4.2.4	[redacted]	Detection of [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.4.2.5	[redacted]	Detection of [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.4.2.6	[redacted]	Determination of the composition of fatty acids in polysorbate 80 (TWEEN 80)	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.4.2.7	[redacted]	Identification of sodium citrate (CAS: 6132-04-3)	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2.P　製剤（CSL654、凍結乾燥注射剤）

CTD No.-資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.P.4.2.8	[redacted]	Identification of hydrochloric acid (CAS: 7647-01-0)	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.4.2.9	[redacted]	Determination of the [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.4.3		Validation of Analytical Procedures		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.4.4		Justification of Specifications		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.4.5		Excipients of Human or Animal Origin		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.4.6		Novel Excipients		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理（CSL654、凍結乾燥注射剤）						
3.2.P.5.1		Drug Product Specifications		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.5.2		Analytical Procedures		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1	[redacted]	Determination of the Factor IX activity	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.5.2.2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.5.2.3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2.P　製剤（CSL654、凍結乾燥注射剤）

CTD No.-資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.P.5.2.4	[redacted]	Measurement of [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.5.2.5	[redacted]	Sterility test	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.5.2.6	[redacted]	Determination of [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.5.2.7	[redacted]	Determination of uniformity of mass	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.5.2.8	[redacted]	Determination of [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.5.2.9	[redacted]	Detection of [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.5.2.10	[redacted]	[redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.5.2.11	[redacted]	Determination of [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.5.2.12	[redacted]	Determination of the [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.5.2.13	[redacted]	Determination of the content of [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.5.3		Validation of Analytical Procedures		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2.P　製剤（CSL654、凍結乾燥注射剤）

CTD No.-資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.P.5.3.1	[redacted]	Determination of [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.5.3.2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.5.3.3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.5.3.4	[redacted]	Sterility test on the basis of [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.5.3.5	[redacted]	Determination of [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.5.3.6	[redacted]	Determination of [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.5.3.7	[redacted]	Manual determination of the [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.5.3.8	[redacted]	Determination of [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.5.3.9	[redacted]	Determination of [redacted] Assay	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.5.4		Batch Analyses		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.5.5		Characterization of Impurities		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2.P　製剤（CSL654、凍結乾燥注射剤）

CTD No.-資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.P.5.5.1	[redacted]	LEACHABLES PROFILING rFIX / CSL654	[redacted]	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.P.5.5.2	[redacted]	Medical assessment o[redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.5.6		Justification of Specification		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質（CSL654、凍結乾燥注射剤）						
3.2.P.6.1		Reference Standards or Materials		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.6.2		Potency Reference Standards		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.6.2.1		Formulation & Dispensing of CSL654 Reference Standard Lot 840500957	[redacted]	CSL Limited（海外）	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系（CSL654、凍結乾燥注射剤）						
3.2.P.7.1		Container Closure System		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.7.2.1	[redacted]	Injection vial 6 ml, [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.7.2.2	[redacted]	Injection vial 10 mL, [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.7.2.3	[redacted]	Freeze drying injection closure nominal size [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2.P　製剤（CSL654、凍結乾燥注射剤）

CTD No.-資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.P.7.2.4	[redacted]	Aluminum/plastic crimp cap, "red hatched/ orange", nominal size [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.7.2.5	[redacted]	Aluminum/plastic crimp cap, "red hatched/ blue", nominal size [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.7.2.6	[redacted]	Aluminum/plastic crimp cap, "red hatched/ green", nominal size [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.7.2.7	[redacted]	Aluminum/plastic crimp cap, "red hatched/ purple", nominal size [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.7.3		Container Closure Integrity		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.7.3.1	[redacted]	CONTAINER CLOSURE INTEGRITY TEST BY [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.7.3.2	[redacted]	CONTAINER CLOSURE INTEGRITY TEST BY [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性（CSL654、凍結乾燥注射剤）						
3.2.P.8.1		Stability Summary and Conclusions		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.8.1.2	[redacted]	Investigation of the [redacted] of the finished product Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP)	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.8.1.3		Stability Report of a 1000IU Presentation of CSL654 Recombinant Fusion Protein (rIX-FP) Drug Product (540508U37) Manufactured at [redacted] from a [redacted] L Engineering Batch (Original Process)	[redacted]	CSL Limited（海外）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2.P　製剤（CSL654、凍結乾燥注射剤）

CTD No.-資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.P.8.1.4	[redacted]	Investigation of the stability of the finished product Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP)	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.8.1.5	[redacted]	Investigation of the stability of the finished product Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP)	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.8.1.6	[redacted]	Investigation of the stability of the finished product Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP)	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.8.2		Stability Commitment		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.8.3		Stability Data		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.8.3.1	[redacted]	Stability Data. Recombinant F IX-Albumin Fusion Protein (500IU)	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.8.3.2	[redacted]	Stability Data. Recombinant F IX-Albumin Fusion Protein (250IU)	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.8.3.3	[redacted]	Stability Data. Recombinant F IX-Albumin Fusion Protein (250IU)	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.8.3.4	[redacted]	Stability Data. Recombinant F IX-Albumin Fusion Protein (250IU)	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤（注射用水、注射剤）

CTD No.-資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.P.1 製剤及び処方（注射用水、注射剤）						
3.2.P.1		Description and Composition of the Drug Product		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤設計(注射用水、注射剤)						
3.2.P.2		Pharmaceutical Development		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3 製造（注射用水、注射剤）						
3.2.P.3		Manufacturer(s)		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理（注射用水、注射剤）						
3.2.P.4		Control of Excipients		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理（注射用水、注射剤）						
3.2.P.5		Control of Drug Product		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質（注射用水、注射剤）						
3.2.P.6		Reference Standards or Materials		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系（注射用水、注射剤）						
3.2.P.7		Container Closure System		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性（注射用水、注射剤）						
3.2.P.8		Stability		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2.A　その他

CTD No.-資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.A.1 製造施設及び設備（イデルビオン静注用、 CSLベーリング株式会社）						
3.2.A.1.1		FACILITIES AND EQUIPMENT – [redacted]		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.A.1.1.1		Overall Floor Diagram, [redacted], cGMP Production Facility		[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.A.1.1.2		Production Facility Layout, HVAC, [redacted], [redacted]		[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.A.1.1.3		Production Facility Layout, HVAC, [redacted], [redacted]		[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.A.1.1.4		Production Facility Layout, HVAC, [redacted]		[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.A.1.2	[redacted]	FACILITIES AND EQUIPMENT	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.A.1.2.1		Site Diagrams, Main Work and [redacted] Complex, Marburg, Germany		[redacted]v（海外）	社内資料	評価
3.2.A.1.2.2		Environmental Classification Plan, [redacted], Building [redacted]		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.A.1.2.3		Environmental Classification Plan, [redacted], Building [redacted]		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.A.1 製造施設及び設備（注射用水、 CSLベーリング株式会社）						
3.2.A.1		Facility and Equipment		CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価（イデルビオン静注用、 CSLベーリング株式会社）						

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2.A　その他

CTD No.-資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別
3.2.A.2.1	[redacted]	ADVENTITIOUS AGENTS SAFETY EVALUATION	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.A.2.2	[redacted]	VALIDATION OF THE [redacted] REDUCTION CAPACITY OF THE PRODUCTION PROCESS OF rIX-FP	[redacted]	CSL Behring（海外）	社内資料	評価
3.2.A.2.3	[redacted]	VALIDATION OF THE [redacted] REDUCTION CAPACITY OF THE PRODUCTION PROCESS OF rIX-FP	[redacted]	CSL Behring（海外）	社内資料	評価
3.2.A.2.4	[redacted]	VALIDATION OF THE [redacted] REDUCTION CAPACITY OF THE PRODUCTION PROCESS OF rIX-FP	[redacted]	CSL Behring（海外）	社内資料	評価
3.2.A.2.5	[redacted]	VALIDATION OF THE [redacted] REDUCTION CAPACITY OF THE PRODUCTION PROCESS OF rIX-FP	[redacted]	CSL Behring（海外）	社内資料	評価
3.2.A.2.6	[redacted]	REDUCTION OF PATHOGEN LOAD BY CLEANING PROCESSES USED IN THE MANUFACTURE OF BIOLOGICS	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.A.2.7	[redacted]	VALIDATION OF THE DOWN SCALE DESIGN FOR THE [redacted] PROCESS STEP FOR rIX-FP	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.A.2.8	[redacted]	VALIDATION OF THE DOWN SCALE DESIGN FOR THE VIRUS FILTRATION PROCESS STEP FOR RIX-FP	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
3.2.A.3 添加剤						
該当資料なし	-	-	-	-	-	-

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.3　参考文献

CTD No.-資料番	著者	表題	掲載誌・その他
該当資料なし			

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1　薬理試験

CTD No.-資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
4.2.1.1.1	[redacted]	Effects on Coagulation Parameter aPTT following Spiking of rIX-FP and BeneFIX® into Plasma of Various Species	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
4.2.1.1.2	[redacted]	rIX-FP: Single Dose Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study by Intravenous (Bolus) Administration to Hemophilia B Dogs	[redacted]	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.1.1.3	[redacted]	Correction of hemostasis in FIX ko mice following treatment with rIX-FP	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
4.2.1.1.4	[redacted]	Correction of Coagulation (aPTT) in FIX ko Mice following Treatment with rIX-FP	[redacted]	CSL Behring GmbH（海外）	社内資料	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験						
該当資料なし						
4.2.1.3 安全性薬理試験						
4.2.1.3.1	[redacted]	Evaluation of Respiratory Parameters in the Conscious Rat Using Whole Body Bias Flow Plethysmography (intravenous bolus administration)	[redacted]	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験						
該当資料なし						

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.2.2　薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1.1	[redacted]	Determination of Human Factor IX in Dog Plasma	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
4.2.2.1.2	[redacted]	Validation of an ELISA method for the determination of rIX-FP in monkey plasma	[redacted]	[redacted] （海外）	社内資料	評価
4.2.2.1.3	[redacted]	Validation of an ELISA method for the determination of rIX-FP in rat plasma	[redacted]	[redacted] （海外）	社内資料	評価
4.2.2.2 吸収						
4.2.2.2.1	[redacted]	Single Dose Pharmacokinetic Study by Intravenous (Bolus) Administration to Cynomolgus Monkeys	[redacted]	[redacted] （海外）	社内資料	評価
4.2.2.3 分布						
4.2.2.3.1	[redacted]	Protein labelling and Metabolism studies in rat	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
4.2.2.3.2	[redacted]	Human Albumin: Protein labelling and Metabolism studies in rat	[redacted]	CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
4.2.2.4 代謝						
該当資料なし						
4.2.2.5 排泄						
該当資料なし						
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）						
該当資料なし						
4.2.2.7 その他の薬物動態試験						
該当資料なし						

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
4.2.3.1 単回投与毒性試験						
4.2.3.1.1	[redacted]	Single Dose Toxicity Study by Intravenous (Bolus) Administration to CD Rats	[redacted]	[redacted] (海外)	社内資料	評価
4.2.3.1.2	S[redacted]	Single Dose Intravenous (Bolus) Administration Toxicity Study in the Rat Followed by a 5 Day Treatment-free Period	[redacted]	[redacted] (海外)	社内資料	評価
4.2.3.1.3	[redacted]	Single Dose Toxicity Study by Intravenous (Bolus)Administration to Cynomolgus Monkeys	[redacted]	[redacted] (海外)	社内資料	評価
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4.2.3.2.1	[redacted]	Toxicity Study by Intravenous (Bolus) Administration to CD Rats for 4 Weeks Followed by a 2 Week Recovery Period	[redacted]	[redacted] (海外)	社内資料	評価
4.2.3.2.2	[redacted]	Neutralization assay (anti human factor IX antibodies) to the study 'rIX-FP TOXICITY STUDY BY INTRAVENOUS (BOLUS) ADMINISTRATION TO CD RATS FOR 4 WEEKS'	[redacted]	[redacted] (海外)	社内資料	評価
4.2.3.2.3	[redacted]	Toxicity Study by Intravenous (Bolus) Administration to Cynomolgus Monkeys for 4 Weeks	[redacted]	[redacted] (海外)	社内資料	評価
4.2.3.2.4	[redacted]	Neutralization assay (anti human factor IX antibodies) to the study 'rIX-FP TOXICITY STUDY BY INTRAVENOUS (BOLUS) ADMINISTRATION TO CYNOMOLGUS MONKEYS FOR 4 WEEKS'	[redacted]	[redacted] (海外)	社内資料	評価
4.2.3.2.5	[redacted]	rIX-FP: Toxicity Study by Intravenous (Bolus) Administration to CD Rats for 26 Weeks Followed by a 4 Week Recovery Period	[redacted]	[redacted] (海外)	社内資料	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1 In Vitro試験						
4.2.3.3.1.1	[redacted]	Bacterial Reverse Mutation Test	[redacted]	[redacted] (海外)	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3.3.1.2	Lincoln Pritchard BSc (Hons)	In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test In Human Lymphocytes	[redacted]	Huntingdon Life Sciences (海外)	社内資料	評価
4.2.3.3.2 In Vivo試験						
該当資料なし						
4.2.3.4 がん原性試験						
4.2.3.4.1 長期がん原性試験						
該当資料なし						
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験						
該当資料なし						
4.2.3.4.3 その他の試験						
該当資料なし						
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
該当資料なし						
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験						
該当資料なし						
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
該当資料なし						
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験						
該当資料なし						
4.2.3.6 局所刺激性試験						
4.2.3.6.1	[redacted]	rIX-FP: Local Tolerance Study in the Rabbit following Intravenous, Intra-arterial or Perivenous Injection	[redacted]	[redacted] (海外)	社内資料	評価
4.2.3.7 その他の毒性試験						
4.2.3.7.1 抗原性試験						
該当資料なし						
4.2.3.7.2 免疫毒性試験						

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

該当資料なし						
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験						
該当資料なし						
4.2.3.7.4 依存性試験						
該当資料なし						
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験						
該当資料なし						
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験						
該当資料なし						
4.2.3.7.7 その他の試験						
4.2.3.7.7.1	[redacted]	In vivo Thrombogenicity Test in the Rabbit	15-Sep-2009 - 23-Mar-2010	[redacted] (海外)	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　**参考文献**

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
4.3-1	J.T. Andersen, J.D. Qian and I. Sandlie	The conserved histidine 166 residue of the human neonatal Fc receptor heavy chain is critical for the pH-dependent binding to albumin	Eur. J. Immunol. 2006; 36: 3044–51
4.3-2	Y. Andoh, H. Suzuki, M. Araki, A. Mizutani, T. Ohashi, T. Okumura and et al.	Low- and high-level expressions of heme oxygenase-1 in cultured cells under uninduced conditions	Biochem Biophys Res Commun. 2004;320(3):722-9
4.3-3	T.W. Barrowcliffe	Insights from factor IX activation studies with chromogenic assays: implications of disparate product results	Haemophilia 2010; 16 (6): 9–12
4.3-4	P.D. Berk, R.B. Howe, J.R. Bloomer and N.I. Berlin	Studies of Bilirubin Kinetics 1n Normal Adults	J Clin Invest. 1969;48(11):2176-90
4.3-5	S.T. Bierley, T.M. Monticello, E. M. Morgan and J.R. Leininger	Morphometric estimation of viral burden in cell culture material by transmission electron microscopy (TEM).	Proc. Elec. Micr. Soc. Am., Fiftieth Annual meeting. San Francisco Press. 732-3.
4.3-6	S. Björkman, A.D. Shapiro and E. Berntorp	Pharmacokinetics of recombinant factor IX in relation to age of the patient: implications for dosing in prophylaxis	Haemophilia 2001; 7(2):133-9
4.3-7	J.A. Bristol, B.C. Furie and B. Furie	Propeptide Processing during Factor IX Biosynthesis	J Biol Chem. 1993;268(10):7577-84
4.3-8	R. Brodersen and L. Stern	Binding of Bilirubin to Albumin	Crit. Rev. in Clinical Lab. Sci.;1980;11(4):307-99
4.3-9	C. Chaudhury, C.L. Brooks, D.C. Carter, J.M. Robinson and C.L. Anderson.	Albumin Binding to FcRn: Distinct from the FcRn-IgG Interaction	Biochemistry 2006; 45(15):4983-90
4.3-10	H. O. Dichtelmüller, L. Biesert, F. Fabbrizzi, R. Gajardo, A. Gröner, I. von Hoegen and et al.	Robustness of solvent/detergent treatment of plasma derivatives: a data collection from Plasma Protein Therapeutics Association member companies	Transfusion. 2009;49(9):1931-43
4.3-11	J. Folch, M. Less and G.H. Anley	A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues.	J Biol Chem. 1957;226(1):497-
4.3-12	S. Granick, P. Sinclair, S. Sassa and G. Grieninger	Effects by Heme, Insulin, and Serum Alubumin on Heme and Protein Synthesis in Chick Embryo Liver Cells Cultured in a Chemically Defined Medium, and a Spectrofluorometric Assay for Porphyin Composition	J Biol Chem. 1975;250(24):9215-25
4.3-13	E.J. Hayduk ,L.H.Choe and K.H. Lee	A two-dimensional electrophoresis map of Chinese hamester ovary cell proteins based on fluorescence staining	Electrophoresis 2004;25,2524-56
4.3-14	D.S.Jacobes, W.R. Demott, H.J. Grady, R.T. Horvat, D.W. Huestis and B.L. Kasten Jr	Laboratory Test Handbook 4th Edition	Lexi-Comp, Inc.(1996)
4.3-15	J. Jacobsen and R. Brodersen	Albumin-Bilirubin Binding Mechanism	J Biol Chem. 1983;258(10):6319-26

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.3　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
4.3-16	F.T.Kao and T.T. Puck	Genetics of somatic mammalian cells, VII. Induction and isolation of nutritional mutants in Chinese hamster cells.	Proc Natl Acad Sci U S A. 1968; 60(4): 1275–81
4.3-17	M. Kozak	An analysis of 5'-noncoding sequences from 699 vertebrate messenger RNAs	Nucleic Acids Res. 1987;15(20):8125-48
4.3-18	C.N. Lin, C.Y. Kao, C.H. Miao, N. Hamaguchi, H.L. Wu, G.Y. Shi and et al.	Generation of a novel factor IX with augmented clotting activities in vitro and in vivo	J Thromb Haemost. 2010;8(8):1773-83
4.3-19	HC. Mahler, W. Friess, U. Grauschopf and S. Kie	Protein Aggregation: Pathways, Induction Factors and Analysis	J. Pharm Sci. 2006;98(9):2909-34
4.3-20	AF. McDonagh , G. Agati, F. Fusi and R. Pratesi	QUANTUM YIELDS FOR LASER PHOTOCYCLIZATION OF BILIRUBIN IN THE PRESENCE OF HUMAN SERUM ALBUMIN. DEPENDENCE OF QUANTUM YIELD ON EXCITATION WAVELENGTH	Photochem Photobiol. 1989;50(3):305-19
4.3-21	AF. McDonagh, HJ. Vreman, RJ. Wong and DK Stevenson	Photoisomers: Obfuscating Factors in Clinical Peroxidase Measurements of Unbound Bilirubin?	Pediatrics 2009;123;67-76
4.3-22	HJ. Metzner, T. Weimer, U. Kronthaler, W. Lang and S. Schulte	Genetic fusion to albumin improves the pharmacokinetic properties of factor IX	Thromb Haemost. 2009; 102(4):634-44 (ISSN: 0340-6245)
4.3-23	HJ Metzner, T. Weimer, U. Kronthaler, W. Lang and S. SchulteS	Improved concept of factor IX albumin fusion proteins	2009 International Society on Thrombosis and Haemostasis 7 (Suppl. 2) (2009) 1–1204
4.3-24	Z. Moosavi-Movahedi, S. Safarian, M. Zahedi, M. Sadeghi, AA. Saboury, J. Chamani and et al.	Calorimetric and Binding Dissections of HSA Upon Interaction with Bilirubin	Protein J. 2006 Apr;25(3):193-201
4.3-25	RT. Peters, SC. Low, GD. Kamphaus, JA. Dumont, JV Amari, Q. Lu Q and et al.	Prolonged activity of factor IX as a monomeric Fc fusion protein	Blood. 2010;115(10):2057-64
4.3-26	TT. Puck, SJ. Cieciura, A. Robinson	Genetics of somatic mammalian cells. III. Long-term cultivation of euploid cells from human and animal subjects.	J Exp Med. 1958;108(6):945-56
4.3-27	T. Suzuki, A. Ishii-Watabe, M. Tada, T. Kobayashi, T. Kanayasu-Toyoda, T. Kawanishi and et al.	Importance of Neonatal FcR in Regulating the Serum Half-Life of Therapeutic Proteins dies and Fc-Fusion Proteins Containing the Fc Domain of Human IgG1: A Comparative Study of the Affinity of Monoclonnal Antibodies and Fc-Fusion Proteins	J Immunol 2010;184;1968-76
4.3-28	KA. Vallis, CR. Wolf	Relationship between the adaptive response to oxidants and stable menadione-resistance in Chinese hamster ovary cell h'nes	Carcinogenesis. 1996 ;17(4):649-54
4.3-29	R. Wagenvoord, H. Hendrix, T. Tran, HC. Hemker	Development of a Sensitive and Rapid Chromogenic Factor IX Assay for Clinical Use	Haemostasis. 1990;20(5):276-88
4.3-30	LC. Wasley, A. Rehemtulla, JA Bristol, RJ. Kaufman	PACE/Furin Can Process the Vitamin K-dependent Pro-factor IX Precursor within the Secretory Pathway	J. BIOLOG CHEM 1993; 268(12): 8458-65

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　**参考文献**

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
4.3-31		Packge Insert of Benefix	Wyeth Pharmaceuticals Inc.
4.3-32	X. Yang, PN. Walsh	An ordered sequential mechanism for Factor IX and Factor IXa binding to platelet receptors in the assembly of the Factor X-activating complex	Biochem J. 2005;390(1):157-67
4.3-33	BN. Ames, J. McCann and E. Yamasaki	Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/mammalian microsome mutagenicity test.	Mutation Res 1975; 31: 347-64
4.3-34	AR. Giles, M. Johnston, H. Hoogendoorn, M. Blajchman and J. Hirsh	The thrombogenicity of prothrombin complex concentrates: I. The relationship between in vitro characteristics and in vivo thrombogenicity in rabbits.	Thromb Res. 1980;17(3-4): 353-66
4.3-35	JA. Heddle and DJ. Bodycote	On the formation of chromosomal aberrations.	Mutation Res 1970; 9, 117-26
4.3-36	JB. Lefkowitz, DM. Monroe, CK. Kasper and HR. Roberts	Comparison of the behavior of normal factor IX and the factor IX Bm variant Hilo in the prothrombin time test using tissue factors from bovine, human, and rabbit sources.	Am J Hematol. 1993; 43(3): 177-82
4.3-37	DM. Maron and BN. Ames	Revised methods for the Salmonella mutagenicity test.	Mutation Res 1983; 113: 173-215
4.3-38	K. McCarthy, P. Stewart, J. Sigman, M. Read, JC Keith Jr, KM. Brinkhous, TC. Nichols and RG Schaub	Pharmacokinetics of recombinant factor IX after intravenous and subcutaneous administration in dogs and cynomolgus monkeys.	Thromb Haemost 2002; 87: 824–30
4.3-39	E. Santagostino, C. Negrier, R. Klamroth, A. Tiede, I. Pabinger-Fasching, C. Voigt, I Jacobs and M. Morfini	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
4.3-40	D. Scott, BJ. Dean, ND. Danford and DJ. Kirkland	Basic Mutagenicity Tests: UKEMS Recommended Procedures. Report of the UKEMS sub-committee on guidelines for mutagenicity testing. Report, Part I revised p. 62. Metaphase chromosome aberration assays in vitro	Cambridge University Press, Cambridge. (1990)
4.3-41	S. Wessler, K. Ward and C. Ho	Studies in intravascular coagulation. III. The pathogenesis of serum-induced venous thrombosis	J.C.I.1955; 34(4), 647-51

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.2　全臨床試験一覧表

CTD No.- 資料番号	表題	実施期間	実施場所 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
5.2	TABULAR LISTING OF ALL CLINICAL STUDIES	-	-	CSL Behring 社内資料	-

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.4						
5.3.1.4.1	[redacted]	Validation report for determination of FIX activity in plasma samples and FIX concentrates using [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH (海外)	社内資料	評価
5.3.1.4.2	[redacted]	Validation report for determination of antiborlies against BeneFIX using [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH (海外)	社内資料	評価
5.3.1.4.3	[redacted]	Validation report for determination of antibodies against Mononine using [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH (海外)	社内資料	評価
5.3.1.4.4	[redacted]	Validation report for determination of inhibitory antiborlies against FIX	[redacted]	CSL Behring GmbH (海外)	社内資料	評価
5.3.1.4.5	[redacted]	Validation report for determination of antibodies against human Albumin using [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH (海外)	社内資料	評価
5.3.1.4.6	[redacted]	Validation report for determination of antibodies against rIX-FP using [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH (海外)	社内資料	評価
5.3.1.4.7	[redacted]	Validation report for determination of antiborlies against CHO cell proteins using [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH (海外)	社内資料	評価
5.3.1.4.8	[redacted]	Validation of the factor IX determination by [redacted]	[redacted]	ZLB Behring GmbH (海外)	社内資料	評価
5.3.1.4.9	[redacted]	Validation Report for the determination of antibodies against rFIX-FP CHO HCP in human plasma [redacted]	[redacted]	CSL Behring GmbH (海外)	社内資料	評価
5.3.1.4.10	N/A	Comparison Study for CSL654 (rIX-FP): Variation of FIX activity from different aPTT reagents used in the one-stage assay Investigational product: Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP)	[redacted]	CSL Behring GmbH (海外)	社内資料	評価
5.3.1.4.11	[redacted]	Determination of Factor IX activity of rIX-FP using different aPTT reagents	[redacted]	CSL Behring GmbH (海外)	社内資料	評価
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
該当資料なし	-		-	-	-	-
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
該当資料なし	-					

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.2.1	[redacted]	An Open-Label, Multicenter, Dose-Escalation Safety and Pharmacokinetic Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B	[redacted]	CSL Behring GmbH (海外)	社内資料	評価
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書						
該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書						
該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書						
5.3.3.5.1	[redacted]	POPULATION PHARMACOKINETIC ANALYSIS OF RECOMBINANT FACTOR IX ALBUMIN FUSION PROTEIN (CSL654) IN PEDIATRIC AND ADULT SUBJECTS WITH	[redacted]	[redacted] (海外)	社内資料	評価
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書						
該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.5.2非対照試験報告書						
5.3.5.2.1	[redacted]	A Phase 1/2 Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B (CSL654_2004)	[redacted]	CSL Behring GmbH (海外)	社内資料	評価
5.3.5.2.2	[redacted]	A Phase 2/3 Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B (CSL654_3001)	[redacted]	CSL Behring GmbH (海外)	社内資料	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧
5.3　臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別
5.3.5.2.3	[redacted]	A Phase 3 Open-label, Multicenter, Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP) in Previously Treated Children with Hemophilia B (CSL654_3002)	[redacted]	CSL Behring GmbH (海外)	社内資料	評価
5.3.5.2.4	[redacted]	A Phase 3b Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B (CSL654_3003)	[redacted]	CSL Behring GmbH (海外)	社内資料	評価
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3.1	N/A	Pooled Safety Tables	[redacted]	CSL Behring GmbH (海外)	-	-
5.3.5.3.2	N/A	Pooled Efficacy Tables	[redacted]	CSL Behring GmbH (海外)	-	-
5.3.5.3.3	N/A	Pooled Pharmacokinetics Tables	[redacted]	CSL Behring GmbH (海外)	-	-
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書						
該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1	-	主要な試験の症例一覧表	-	-	-	-
5.3.7.2	-	有害事象症例一覧表	-	-	-	-
5.3.7.3	-	重篤な有害事象症例一覧表	-	-	-	-
5.3.7.4	-	臨床検査値異常変動症例一覧表	-	-	-	-
5.3.7.5	-	臨床検査値シフト表	-	-	-	-

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4　参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-1		Alprolix (Prescribing Information).	Cambridge, MA: Biogen Idec Inc., 2014
5.4.2	J. Alamellu, D. Bevan, B. Scorensen and S. Rangarajan	Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of plasma-derived vs. recombinant factor IX in patients with hemophilia B: a prospective crossover study	J. Thromb. Haemost 2014; 12 :2044–48
5.4-3	JT. Andersen, R. Pehrson, V. Tolmachev, MB. Daba, L. Abrahmsén and C.Ekblad	Extending half-life by indirect targeting of the neonatal Fc receptor (FcRn) using a minimal albumin binding domain.	J Biol Chem. 2011;286(7): 5234-41
5.4-4	A. Annoni, A. Cantore, P. Della Valle, K. Goudy, M. Akbarpour, F. Russo and et al.	Liver gene therapy by lentiviral vectors reverses anti-factor IX pre-existing immunity in haemophilic mice.	EMBO Mol Med. 2013; 5(11): 1684-97
5.4-5	C. Bailey-Kellogg, AH. Gutiérrez, L. Moise, F. Terry, WD. Martin and AS. De	CHOPPI: a web tool for the analysis of immunogenicity risk from host cell proteins in CHO-based protein production.	Biotechnol Bioeng. 2014; 111(11): 2170-82
5.4-6		BeneFIX (Prescribing Information).	PA: Wyeth Pharmaceuticals, a subsidiary of Pfizer, Inc., 2011
5.4-7		BeneFIX (Prescribing Information).	PA: Wyeth Pharmaceuticals, a subsidiary of Pfizer, Inc., 2012
5.4-8		SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (BeneFIX 250IU)	Pfizer Limited, United Kingdom
5.4-9		SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (Berinin P300/600/1200)	CSL Behring GmbH, Germany
5.4-10	S. Björkman, AD. Shapiro and E. Berntorp	Pharmacokinetics of recombinant factor IX in relation to age of the patient: implications for dosing in prophylaxis	Haemophilia. 2001; 7(2): 133-9
5.4-11	S. Björkman.	Pharmacokinetics of plasma-derived and recombinant factor IX - implications for prophylaxis and on-demand therapy.	Haemophilia. 2013; 19(6): 808-13
5.4-12	VS. Blanchette, NS. Key, LR Ljung, MJ Manco-Johnson, HM. van den Berg and A. Srivastava A	Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH	J Thromb Haemost. 2014; 12(11): 1935-9
5.4-13	PHB. Bolton-Maggs, K. John Pasi	Haemophilias A and B	Lancet 2003; 361(9371): 1801-9
5.4-14	M. Chitlur, I. Warrier, M. Rajpurkar and JM. Lusher	Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006).	Haemophilia. 2009; 15(5): 1027-31
5.4-15	CJ. Clopper and ES. Peason	THE USE OF CONFIDENCE OR FIDUCIAL LIMITS ILLUSTRATED IN THE CASE OF THE BINOMIAL.	Biometrika 1934; 26: 404-13
5.4-16	A. Coppola, M. Franchini, M. Makris, E. Santagostino, G. Di Minno and PM Mannucci	Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies.	Haemophilia. 2012; 18(3): e173-87

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4　参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-17	D. DiMichele	Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention.	Br J Haematol. 2007; 138(3): 305-15
5.4-18	D. DiMichele	Immune tolerance induction in haemophilia: evidence and the way forward.	J Thromb Haemost. 2011; 9(1): 216-25
5.4-19	EMA	Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products	21 July 2011 EMA/CHMP/BPWP/144552/2009 (CHMP)
5.4-20	EMA	Workshop report: Characterisation of new clotting factor concentrates (FVIII, FIX) with respect to potency assays used for labelling and testing of post infusion samples	26 June 2014 EMA/135928/2014 (HMDE)
5.4-21	BM. Ewenstein, JH. Joist, AD. Shapiro, TC. Hofstra, CA. Leissinger, SV. Seremetis and et al.	Pharmacokinetic analysis of plasma-derived and recombinant F IX concentrates in previously treated patients with moderate or severe hemophilia B	TRANSFUSION 2002; 42: 190–7
5.4-22	FDA	Guidance for Industry Adverse Reactions Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format	January 2006Food and Drug Administration (CDER) (CBER)
5.4-23	AL Forsyth, GÉ. Rivard, LA. Valentino, N. Zourikian, M. Hoffman, PE Monahan and et al.	Consequences of intra-articular bleeding in haemophilia: science to clinical practice and beyond	Haemophilia 2012; 18 (Suppl. 4): 112–9
5.4-24	M. Franchini, M. Makris, E. Santagostino, A. Coppola, PM. Mannucci	Non-thrombotic-, non-inhibitor-associated adverse reactions to coagulation factor concentrates for treatment of patients with hemophilia and von Willebrand's disease: a systematic review of prospective studies.	Haemophilia 2012; 18(3): e164-72
5.4-25	DE. Fransen van de Putte, K. Fischer, M. Makris, RC. Tait, P. Chowdary, PW. Collins and et al.	History of non-fatal cardiovascular disease in a cohort of Dutch and British patients with haemophilia	European Journal of Haematology 2013; 89: 336-9
5.4-26	DE. Fransen van de Putte; K. Fischer; M. Makris; RC. Tait; P. Chowdary; PW. Collins and et al.	Unfavourable cardiovascular disease risk profiles in a cohort of Dutch and British haemophilia patients	Thromb. Haemostasis 2013; 109(1): 16-23
5.4-27	A. Gater, TA. Thomson and M. Strandberg-Larsen	Haemophilia B: impact on patients and economic burden of disease.	Thromb Haemost. 2011;106(3):398-404
5.4-28	P. Giangrande	Haemophilia B: Christmas disease	Expert Opin. Pharmacother 2005; 6(9): 1517-1524

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4　参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-29	A. Girolami, ML. Randi, E. Ruzzon, E. Zanon, B. Girolami	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
5.4-30	A Girolami, R. Scandellari, E. Zanon, R. Sartori and B. Girolami	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
5.4-31	ED. Heegaard and KE. Brown	Human Parvovirus B19	Clin Microbiol Rev. 2002; 15(3): 485–505
5.4-32	CE. Hogwood, DG. Bracewell and CM. Smales	Measurement and control of host cell proteins (HCPs) in CHO cell bioprocesses.	Curr Opin Biotechnol. 2014; 30: 153-60
5.4-33	AR Hubbard, J. Dodt, T. Lee, K. Mertens, R. Seitz, A. Srivastava and et al.	Recommendations on the potency labelling of factor VIII and factor IX concentrates.	J Thrombosis Haemostasis, 2013; 11: 988–9
5.3-34	MB. Hultin	Activated clotting factors in factor IX concentrates.	Blood. 1979; 54(5): 1028-38
5.3-35	EMA	ICH Topic Q 5 A (R1) Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin	Oct 2014 CHMP/ICH/295/95
5.3-36	M. Jadhav, I. Warrier	Anaphylaxis in patients with hemophilia.	Semin Thromb Hemost. 2000; 26(2): 205-8
5.4-37	J. Katz	Prevalence of factor IX inhibitors among patients with haemophilia B: results of a large-scale North American survey	Haemophilia 1996; 2: 28-31
5.4-38	AA. Khleif, N. Rodriguez, D. Brown and MA. Escobar	Multiple Comorbid Conditions among Middle-Aged and Elderly Hemophilia Patients: Prevalence Estimates and Implications for Future Care	Journal of Aging Research 2011; 2011:Article ID 985703
5.4-39	HC. Kim, CW. McMillan, GC. White, GE. Bergman, MW. Horton and P. Saidi	Purified factor IX using monoclonal immunoaffinity technique: clinical trials in hemophilia B and comparison to prothrombin complex concentrates.	Blood. 1992; 79(3): 568-75
5.4-40	F. Kratz	Albumin as a drug carrier: Design of prodrugs, drug conjugates and nanoparticles	J Control Release. 2008; 132(3): 171-83
5.4-41	S. Krekeler, S. Alesci and W. Miesbach	Untersuchung zum postoperativen Verlauf bei Patienten mit Hämophilie	Hämostaseologie 2012; 32 (1): S45–7
5.4-42	R. Kulkarni, JM. Soucie, J. Lusher, R. Presley, A. Shapiro, J. Gill and et al.	Sites of initial bleeding episodes, mode of delivery and age of diagnosis in babies with haemophilia diagnosed before the age of 2 years: a report from The Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) Universal Data Collection (UDC) project	Haemophilia. 2009; 15(6): 1281-90

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4　参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-43	TT. Kuo, K. Baker, M. Yoshida, SW Qiao, VG Aveson VG, WI and et al.	Neonatal Fc receptor: from immunity to therapeutics	J Clin Immunol. 2010 ;30(6): 777-89
5.4-44	HJ. Lenz	Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions.	Oncologist. 2007 ;12(5): 601-9
5.4-45	MY. Lim and RK. Pruthi	Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients.	Blood Coagul Fibrinolysis. 2011; 22(5): 402-6
5.4-46	T. Lissitchkov, M. Matysiak, K. Zavilska, P. Laguna, L. Gercheva, A. Antonov and et al.	A clinical study assessing the pharmacokinetics, efficacy and safety of AlphaNine(®) , a high-purity factor IX concentrate, in patients with severe haemophilia B.	Haemophilia. 2011 ;17(4): 590-6
5.4-47	P. Lollar	Pathogenic antibodies to coagulation factors. Part one: factor VIII and factor IX.	J Thromb Haemost. 2004; 2(7): 1082-95
5.4-48	JM. Lusher	Thrombogenicity associated with factor IX complex concentrates.	Semin Hematol. 1991;28(3, S6): 3-5
5.4-49	U. Martinowitz and A. Libetsky	Phase I/II, open-label, multicenter, safety, efficacy and PK study of a recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in subjects with hemophilia B	Thrombosis Research 2013; 131(S2): S11–4
5.4-50	EP. Mauser-Bunschoten, DE. Fransen Van De Putte, RE. Schutgens	Co-morbidity in the ageing haemophilia patient: the down side of increased life expectancy.	Haemophilia. 2009; 15(4): 853-63
5.4-51	HJ. Metzner, T. Weimer, U. Kronthaler, L. Wiegand, S. Stefan	Genetic fusion to albumin improves the pharmacokinetic properties of factor IX	Thromb Haemost 2009; 102: 634 –44
5.4-52	HJ. Metzner, SW. Pipe, T. Weimer, S. Schulte	Extending the pharmacokinetic half-life of coagulation factors by fusion to recombinant albumin.	Thromb Haemost. 2013; 110(5): 931-9
5.4-53	R. Mirakian, PW. Ewan, SR Durham, LJ Youlten, P. Dugué, PS Friedmann and et al.	BSACI guidelines for the management of drug allergy.	Clin Exp Allergy. 2009;39(1): 43-61
5.4-54	M. Morfini	Secondary prophylaxis with factor IX concentrates: continuous infusion.	Blood Transfus. 2008; 6(s2): s21-5
5.4-55	K. Mulder and A. Llinás	The target joint.	Haemophilia. 2004; 10(S4): 152-
5.4-56	Ntional Hemophlia Fundation	MASAC Recommendation Concerning Prophylaxis (Regular Administration of Clotting Factor Concentrate to Prevent Bleeding)	MASAC Document #179

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4　参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-57	I. Plug, JG. Van Der Bom, M. Peters, EP. Mauser-Bunschoten, A. De Goede-Bolder, L. Heijnen and et al	Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study.	J Thromb Haemost. 2006; 4(3): 510-6
5.4-58	J. Pocoski, A. Ma A, CM. Kessler, S. Boklage and TJ. Humphries	Cardiovascular comorbidities are increased in U.S. patients with haemophilia A: a retrospective database analysis.	Haemophilia. 2014; 20(4): 472-8
5.4-59	JS. Powell, KL. Pasi, MV Ragni, MC Ozelo, LA Valentino, JN Mahlangu et al.	Phase 3 Study of Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein in Hemophilia B	N Engl J Med 2013; 369: 2313-23
5.4-60	MV. Ragni, KJ. Pasi, GC White, PL Giangrande, SG Courter, KL Tubridy and et al.	Use of recombinant factor IX in subjects with haemophilia B undergoing surgery.	Haemophilia. 2002;8(2):91-7
5.4-61	M. Recht, H. Pollmann, A. Tagliaferri, R. Musso, R. Janco and WR Neuman	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
5.4-62		Rixubis (Prescribing Information).	Baxter Healthcare Corporation, 2014
5.4-63	A. Romano, MJ Torres, Castells M, Sanz ML, Blanca M.	Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions.	J Allergy Clin Immunol. 2011; 127(3) :S67-73
5.4-64	DA. Roth, CM. Kessler, KJ. Pasi, B. Rup, SG. Courter and KL. Tubridy	Human recombinant factor IX: safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates	BLOOD 2001; 98(13): 3600-3606
5.4-65	E. Santagostino, PM Mannucci , A. Gringeri, G. Tagariello, F. Baudo, KA. Bauer and et al.	Markers of hypercoagulability in patients with hemophilia B given repeated, large doses of factor IX concentrates during and after surgery.	Thromb Haemost. 1994;71(6):737-40
5.4-66	E. Santagostino and M. E. Mancuso	Venous access in haemophilic children: choice and management	Haemophilia 2010;16 (1): 20–24
5.4-67	E. Santagostino, C. Negrier, R. Klamroth, A. Tiede, I. Pabinger-Fasching, C. Voigt and 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
5.4-68	E. Santagostino	PROLONG-9FP clinical development program--phase I results of recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with recombinant albumin (rIX-FP).	Thromb Res. 2013; 131(2): S7-10
5.4-69	B. Schnyder and WJ. Pichler	Mechanisms of drug-induced allergy.	Mayo Clin Proc. 2009; 84(3): 268-72
5.4-70	DW. Scott	Inhibitors - cellular aspects and novel approaches for tolerance.	Haemophilia. 2014; 20 (4): 80-6

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4　参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-71	AD. Shapiro, MV. Ragni, JM. Lusher, S. Culbert, MA Koerper, GE. Bergman et al.	Safety and Efficacy of Monoclonal Antibody Purified Factor IX Concentrate in Previously Untreated Patients with Hemophilia B	Thromb Haemost. 1996 Jan;75(1):30-5
5.4-72	AD. Shapiro, GC. White, H.C. Kim, J M. Lusher, GE. Bergman and The Mononine Study Group	Efficacy and safety of monoclonal antibody purified factor IX concentrate in haemophilia B patients undergoing surgical procedures	Haemophilia 1997; 3: 247-53
5.4-73	AD Shapiro, J. Di Paola, A. Cohen, KJ. Pasi, MA. Heisel, VS Blanchette and 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
5.4-74	CW. Shepard , FL. Finelli and MJ. Alter	Global epidemiology of hepatitis C virus infection.	Lancet Infect Dis. 2005; 5(9): 558-67
5.4-75	REG. Schutgens, DF. van de Putte, K. Fischer, M. Makris, C. Tait, P. Chowdary et al.	(Abstract)Increased prevalence of hypertension in haemophilia patients	J. Thromb. Haemostasis 2011; 9(S2): 213
5.4-76	A. Tagliaferri, M. Franchini, A. Coppola, GF. Rivolta, C. Santoro, G. Rossetti et al.	Effects of secondary prophylaxis started in adolescent and adult haemophiliacs.	Haemophilia. 2008; 14(5): 945-51
5.4-77	L. Tengborn, S. Hansson, A. Fasth, PO. L übeck, A. Berg and R. Ljung	Anaphylactoid reactions and nephrotic syndrome--a considerable risk during factor IX treatment in patients with haemophilia B and inhibitors: a report on the outcome in two brothers.	Haemophilia. 1998; 4(6): 854-9
5.4-78	LA. Valentino, L. Rusen, I. Elezovic, LM. Smith, JM and et al.	Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B	Haemophilia. 2014;20(3):398-406
5.4-79	78と重複		
5.4-80	LA. Valentino	The role of Rixubis™ in the treatment of hemophilia B.	Immunotherapy. 2014; 6(4): 381-94
5.4-81	l. Warrier, CK. Kasper, GC. White II, AD. Shapiro, GE. Bergman and The Mononines Study Group	Safety of High Doses of a Monoclonal Antibody-Purified Factor IX Concentrate	Am. J. Hematology 1995; 49: 92-4
5.4-82	I. Warrier, BM Ewenstein, MA Koerper, A. Shapiro, N. Key, D. DiMichele and et al.	Factor IX inhibitors and anaphylaxis in hemophilia B.	J Pediatr Hematol Oncol. 1997; 19(1): 23-7
5.4-83	R. Warrington and F. Silviu-Dan	Drug allergy	Allergy, Asthma Clin. Immunol.; 2011; 7(1): S10

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4　参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-84	T. Weimer, HJ. Metzner and S. Schlute	RECOMBINANT ALBUMIN FUSION PROTEINS	Fusion Protein Technologies for Biopharmaceuticals: Applications and Challenges; John Wiley & Sons 2013;163-76
5.4-85	World Federation of Hemophilia	World Federation of Hemophilia Report on the ANNUAL GLOBAL SURVEY 2012	World Federation of Hemophilia, 2013
5.4-86	A. Srivastava, AK. Brewer, EP. Mauser-Bunschoten, NS. Key, S. Kitchen, A. Llinas and et al.	GUIDELINES FOR THEMANAGEMENT OFHEMOPHILIA 2nd edition	Blackwell Publishing in Haemophilia; Epub 6 JUL 2012.
5.4-87	86と重複		
5.4-88	GC. White, AD. Shapiro, EM. Kurczynski, HC. Kim and GE. Bergman	Variability of in vivo recovery of factor IX after infusion of monoclonal antibody purified factor IX concentrates in patients with hemophilia B.	Thromb Haemost. 1995; 73(5): 779-84
5.4-89	GC White, F. Rosendaal, LM. Aledort, JM. Lusher, C. Rothschild, J. Ingerslev and 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
5.4-90	J. Windyga, T. Lissitchkov, O. Stasyshyn, V. Mamonov, H. Ghandehari, M. Chapman and et al.	Efficacy and safety of a recombinant factor IX (Bax326) in previously treated patients with severe or moderately severe haemophilia B undergoing surgical or other invasive procedures: a prospective, open-label, uncontrolled, multicentre, phase III study.	Haemophilia. 2014; 20(5): 651-8
5.4-91	J. Windyga, T. Lissitchkov, O. Stasyshyn, V. Mamonov,L. Rusen, JL. Lamas and et al.	Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX32b, a novel recombinant factor IX: aprospective, controlled, multicentr pharseI/III study in previouly treated patients with sever (FIX level <1%) or moderately severe (FIX level ≤2%) haemophilia B	Haemophilia. 2014; 20(1): 15-24
5.4-92	MY Yang and MV Ragni	Clinical manifestations and management of labor and delivery in women with factor IX deficiency.	Haemophilia. 2004; 10(5): 483-90
5.4-93	SL. Zeger and KY. Liang	Longitudinal Data Analysis for Discrete and Continuous Outcomes	Biometrics, 1986; 1(42): 121-30
5.4-94	嶋　緑倫	血友病ワールド	臨床血液　2013;54(8):736-43
5.4-95	瀧正志，白幡聡，竹谷英之，小島賢一，松本剛史，立浪忍ほか.	「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.	公益財団法人エイズ予防財団. 2012.
5.4-96	瀧正志，大平勝美，白幡聡，杉山真一，立浪忍、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27年度報告書	公益財団法人エイズ予防財団. 2015.

提出すべき資料がない項目リスト

第3部（モジュール3）：品質に関する文書
- 3.2.A その他
  - 3.2.A.3　添加剤
- 3.2.R 各極の要求資料

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書
- 4.2.1 薬理試験
  - 4.2.1.2　副次的薬理試験
  - 4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験
- 4.2.2 薬物動態試験
  - 4.2.2.4　代謝
  - 4.2.2.5　排泄
  - 4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
  - 4.2.2.7　その他の薬物動態試験
- 4.2.3 毒性試験
  - 4.2.3.3　In Vivo試験
  - 4.2.3.4　がん原性試験
  - 4.2.3.5　生殖発生毒性試験
  - 4.2.3.7　その他の毒性試験
    - 4.2.3.7.1　抗原性試験
    - 4.2.3.7.2　免疫毒性試験
    - 4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験
    - 4.2.3.7.4　依存性試験
    - 4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験
    - 4.2.3.7.6　不純物の毒性試験

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書
- 5.3 臨床試験報告書
  - 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
  - 5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書
    - 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
    - 5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書
    - 5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書
  - 5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書
  - 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書
    - 5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書
    - 5.3.5.4　その他の臨床試験報告書
  - 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書