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

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.1　緒言

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.6.　非臨床試験の概要文及び概要表 4
2.6.1.　緒言 4

表目次

表 2.6.1-1：　非臨床試験一覧 5

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
FVIIa/TF	Activate coagulation factor VII/Tissue factor	活性化血液凝固第 VII 因子／組織因子
FIX	Coagulation factor IX	血液凝固第 IX 因子
FXIa	Activated coagulation factor XI	活性化血液凝固第 XI 因子
GLP	Good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
KO	Knock out	ノックアウト
NZW	New Zealand White	－
rIX-FP	Recombinant human coagulation factor IX fused to human albumin	遺伝子組換えヒト血液凝固第 IX 因子－アルブミン融合タンパク質（CSL654）
rIX-FPa	Activated recombinant human coagulation factor IX fused to human albumin	活性化遺伝子組換えヒト血液凝固第 IX 因子－アルブミン融合タンパク質
SD	Sprague Dawley	－

2.6. 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1. 緒言

血液凝固第 IX 因子（FIX）は肝臓で産生されるタンパク質であり、内因系及び外因系の両凝固経路で血栓形成に極めて重要である。外因系経路では、活性化第 VII 因子／組織因子（FVIIa/TF）複合体により FIX が活性化される。内因系経路では、活性化第 XI 因子（FXIa）により FIX が活性化される。活性化された FIX は、活性化第 VIII 因子（FVIII）と共に第 X 因子（FX）を活性化する。このようなカスケードの結果、最終的にプロトロンビンがトロンビンに転換される。次いで、トロンビンがフィブリノゲンをフィブリンに転換して血栓を形成する。

血友病 B は血液の凝固能が障害された遺伝性疾患であり、その結果過剰の出血を誘発する。この病態の原因は、血液凝固第 IX 因子の低活性又は欠損である。X 染色体に連鎖するこの疾患は女性を介して遺伝するが、男性の子孫に発現する。保因者の母親から出生した男児は、50%の確率で本疾患を発病する可能性がある。血友病の男性が息子に疾患を遺伝することはないが、その娘はすべて保因者となる。血友病患者にとって小さな切傷や刺傷は通常問題はなく、非血友病患者と同様の処置が可能である。しかし、出血管理のできない、特に関節や筋肉の内部出血は疼痛や腫脹を伴い、永続的な損傷を引き起こす。この症状はしばしば、幼児の関節が体重の負荷を受けるにつれて初めて発現する。

血漿由来又は遺伝子組換え第 IX 因子製剤による血友病 B の治療及び予防により、これらの症状を防ぐことが可能である。しかし、第 IX 因子製剤は半減期が短いことから、週 2, 3 回の投与が必要である。

したがって、薬物動態プロファイルを改善した第 IX 因子製剤は投与回数が減ることにより、患者のコンプライアンスを改善すると考えられる。

rIX-FP は、CHO 細胞で産生される高度に精製されたヒト組換え第 IX 因子であり、ヒトの FIX シークエンスに由来するショートリンカーによりヒト組換えアルブミンと結合されている。rIX-FP は 1018 個のアミノ酸を有する単鎖グリコペプチドであり、分子量は約 125,000 Da である。rIX-FP の FIX 部分は、自然に存在する血漿由来の FIX に類似しており、2 個の N 結合グリコシル残基及び 2 個以上の O 結合グリコシル残基が存在する。このタンパク質は、最大 12 個のガンマ（γ）カルボキシグルタミン酸残基及び 11 個の内部ジスルフィド結合を有する。

活性化の過程において、内因系 FXIa 又は FVIIa/TF による rIX-FP の切断により活性化 rIX-FP（rIX-FPa）から活性化ペプチドが遊離する。同時にリンカーが切断され、rIX-FPa からアルブミン部分が遊離する。

rIX-FP について、広範囲の薬理試験及び毒性試験プログラムを実施した。試験の一覧を表 2.6.1-1 に示す。

表 2.6.1-1：　非臨床試験一覧

試験の種類／動物種・系統	試験番号	バッチ番号	使用製剤	GLP 適用
薬理試験				
効力を裏付ける試験／*In vitro*（ヒト、カニクイザル、ラット、ウサギ血漿）	IVX 01/09	[redacted]	rIX-FP	非適用
効力を裏付ける試験／イヌ（血友病 B モデル）	040200011	[redacted]	rIX-FP	非適用
効力を裏付ける試験／FIX KO マウス	NBM 04/09	[redacted]	rIX-FP	非適用
効力を裏付ける試験／FIX KO マウス	NBM 05/09	[redacted]	rIX-FP	非適用
安全性薬理試験／ラット（[redacted] (SD)）	APQ0003	[redacted]	rIX-FP	適用
反復投与毒性試験（安全性薬理評価）／カニクイザル	APQ0001	[redacted]	rIX-FP	適用
薬物動態試験				
薬物動態試験（吸収）／カニクイザル	APQ0002	[redacted]	rIX-FP	非適用
薬物動態試験（吸収）／イヌ（血友病 B モデル）	040200011	[redacted]	rIX-FP	非適用
薬物動態試験（分布、排泄）／ラット（[redacted] (SD)）	CSL/01 及び CSL/03	[redacted]	rIX-FP	非適用
毒性試験				
単回投与毒性試験／ラット（[redacted] (SD)）	APQ0005	[redacted]	rIX-FP	適用
単回投与毒性試験／ラット（[redacted] (SD)）	8244656	[redacted]	rIX-FP	適用
単回投与毒性試験／カニクイザル	APQ0007	[redacted]	rIX-FP	適用
4 週間反復投与毒性試験／ラット（[redacted] (SD)）	APQ0009	[redacted]	rIX-FP	適用
APQ0009 試験、中和抗体アッセイ	09097			適用
26 週間反復投与毒性試験／ラット [redacted] (SD)）	APQ0021	[redacted]	rIX-FP	適用
4 週間反復投与毒性試験／カニクイザル	APQ0001	[redacted]	rIX-FP	適用
APQ0001 試験、中和抗体アッセイ	09089			適用

表 2.6.1-1：　非臨床試験一覧（続き）

試験の種類／試験系	試験番号	バッチ番号	使用製剤	GLP 適用
復帰突然変異試験／ ネズミチフス菌、大腸菌	APQ0004	[redacted]	rIX-FP	適用
染色体異常試験／ヒトリンパ球	APQ0006	[redacted]	rIX-FP	適用
局所刺激性試験／NZW ウサギ	APQ0008	[redacted]	rIX-FP	適用
血栓形成性試験／NZW ウサギ	S22456	[redacted]	rIX-FP	適用

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

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.2　薬理試験の概要文

CSL ベーリング株式会社

目次

2.6.2. 薬理試験の概要文 4
2.6.2.1. まとめ 4
2.6.2.2. 効力を裏付ける試験 4
2.6.2.2.1. 各種動物の血漿に添加した rIX-FP 及び BeneFIX®の凝固パラメーターaPTT に及ぼす影響（試験番号 IVX 01/09） 4
2.6.2.2.2. rIX-FP：血友病 B イヌの単回静脈内（ボーラス）投与による薬物動態・薬力学的試験（試験番号 040200011） 5
2.6.2.2.3. FIX KO マウスにおける rIX-FP 投与後の止血効果（試験番号 NBM 04/09） 6
2.6.2.2.4. FIX KO マウスにおける rIX-FP 及び BeneFIX®投与後の凝固パラメーター（aPTT）に対する効果（試験番号 NBM 05/09） 7
2.6.2.3. 副次的薬理試験 8
2.6.2.4. 安全性薬理試験 8
2.6.2.4.1. rIX-FP：覚醒ラットの静脈内（ボーラス）投与による全身バイアスフロープレチスモグラフィーを用いた呼吸系パラメーターの評価（試験番号 APQ0003） 8
2.6.2.4.2. rIX-FP：カニクイザルにおける 4 週間静脈内（ボーラス）投与毒性試験（試験番号 APQ0001） 9
2.6.2.5. 薬力学的薬物相互作用試験 9
2.6.2.6. 考察及び結論 9

表目次

表 2.6.2-1： 薬理試験一覧 4

図目次

図 2.6.2-1： 血友病 B イヌにおける rIX-FP 又は BeneFIX® 100 IU/kg 単回静脈内投与後の平均 aPTT 値及び平滑化スプライン曲線 6
図 2.6.2-2： rIX-FP 及び BeneFIX®の止血時間に及ぼす効果 7
図 2.6.2-3： rIX-FP 及び BeneFIX®の aPTT に及ぼす効果 8

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
FIX	Coagulation factor IX	血液凝固第 IX 因子
GLP	Good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
IU	International units	国際単位
KO	Knock out	ノックアウト
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量
rIX-FP	Recombinant human coagulation factor IX fused to human albumin	遺伝子組換えヒト血液凝固第 IX 因子－アルブミン融合タンパク質（CSL654）
SD	Sprague Dawley	－
WBCT	Whole blood clotting time	全血凝固時間

2.6.2. 薬理試験の概要文

2.6.2.1.　まとめ

効力を裏付ける試験としては、初めに試験系として薬理学的に適切な動物種を確認するため *in vitro* 試験を実施した。その後の薬力学的試験は2種のFIX欠損動物を使用して実施した。FIX欠損マウス及びイヌにはヒトの血友病患者と同様の凝固系機能不全がみられ、血友病B患者と同様の出血リスクの増加も認められる。

安全性薬理試験では、rIX-FP投与が呼吸機能に及ぼす影響を検討した。本試験はプレチスモグラフィーによる呼吸系パラメーターの検査で、標準的に使用される覚醒ラットを用いて実施した。また、サルの反復投与毒性試験において、心血管系に対する影響の安全性薬理学的評価を実施した。

なお、ラット（APQ0005）及びサル（APQ0007）の単回投与毒性試験、並びにラット（APQ0009及びAPQ0021）及びサル（APQ0001）の反復投与毒性試験において、一般状態観察並びに剖検及び病理組織学的検査に基づき、中枢神経系に及ぼす影響を評価した。いずれの試験においても中枢神経系への影響を示すと考えられる、被験物質の投与に関連した変化は認められなかった。

表 2.6.2-1：　薬理試験一覧

試験の種類／動物種・系統	試験番号	バッチ番号	使用製剤	GLP適用
効力を裏付ける試験／*In vitro*（ヒト、カニクイザル、ラット、ウサギ血漿）	IVX 01/09	[redacted]	rIX-FP	非適用
効力を裏付ける試験／イヌ（血友病Bモデル）	040200011	[redacted]	rIX-FP	非適用
効力を裏付ける試験／FIX KOマウス	NBM 04/09	[redacted]	rIX-FP	非適用
効力を裏付ける試験／FIX KOマウス	NBM 05/09	[redacted]	rIX-FP	非適用
安全性薬理試験／ラット（[redacted] (SD)）	APQ0003	[redacted]	rIX-FP	適用
反復投与毒性試験（安全性薬理評価）／カニクイザル	APQ0001	[redacted]	rIX-FP	適用

注：中枢神経系に及ぼす影響は、ラット（試験番号APQ0005）及びカニクイザル（試験番号APQ0007）の単回投与毒性試験、並びにラット（試験番号APQ0009及びAPQ0021）及びカニクイザル（試験番号APQ0001）の反復投与毒性試験において、一般状態観察、剖検及び病理組織学的検査に基づき評価した。いずれの試験においても、被験物質に関連した中枢神経系への影響を示す変化は認められなかった。

2.6.2.2.　効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1.　各種動物の血漿に添加したrIX-FP及びBeneFIX®の凝固パラメーターaPTTに及ぼす影響（試験番号IVX 01/09）

本試験は各種動物の血漿に添加したrIX-FPの濃度-反応関係を確認することを目的として実施した。血液凝固系に対する作用の鋭敏な指標であり、第VIII, IX, XI及びXII因子など、

血液凝固因子の機能不全のスクリーニングに用いられる活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）を主要評価項目とした。比較対照薬として、市販の遺伝子組換えヒト第 IX 因子製剤（BeneFIX®）を使用した。

rIX-FP を添加したヒト、サル、ラット及びウサギの血漿で用量依存的に aPTT の短縮が示された。[redacted]

以上より、本試験で rIX-FP はサル、ラット及びウサギに対して、ヒトと同等あるいはそれ以上の aPTT への作用があり、薬理学的活性を示した。

2.6.2.2.2.　rIX-FP：血友病 B イヌの単回静脈内（ボーラス）投与による薬物動態・薬力学的試験（試験番号 040200011）

本試験の目的は、rIX-FP を血友病 B イヌに単回静脈内（ボーラス）投与した場合の薬理効果、薬物動態及び免疫原性を検討し、さらに、得られたデータを市販の遺伝子組換えヒト FIX 製剤（BeneFIX®）と比較することであった。

本試験では、rIX-FP を血友病 B イヌ 3 匹に BeneFIX®を 2 匹に、それぞれ 100 IU/kg の用量で単回静脈内投与した。その後、薬力学［aPTT 及び全血凝固時間（WBCT）］評価、薬物動態試験、並びに血液学的検査、血液生化学的検査及び免疫原性検査のため、36 日目まで血液試料を採取した。さらに試験期間中、動物の生死、体重及び一般状態を記録した。

rIX-FP 及び BeneFIX®を血友病 B イヌに単回静脈内投与した結果、体重増加、血液学的検査及び血液生化学的検査には被験物質投与に関連した変化はみられなかった。

2 匹（rIX-FP 及び BeneFIX®投与群の各 1 匹）で一般症状所見として出血（血腫）が認められたが、医学的処置には十分に反応しなかったため、これらの動物は 22 日目に安楽死させた。予想されたように、阻害物質（抗薬物抗体）の出現が確認され、この医学的処置抵抗性の出血の原因と考えられた。

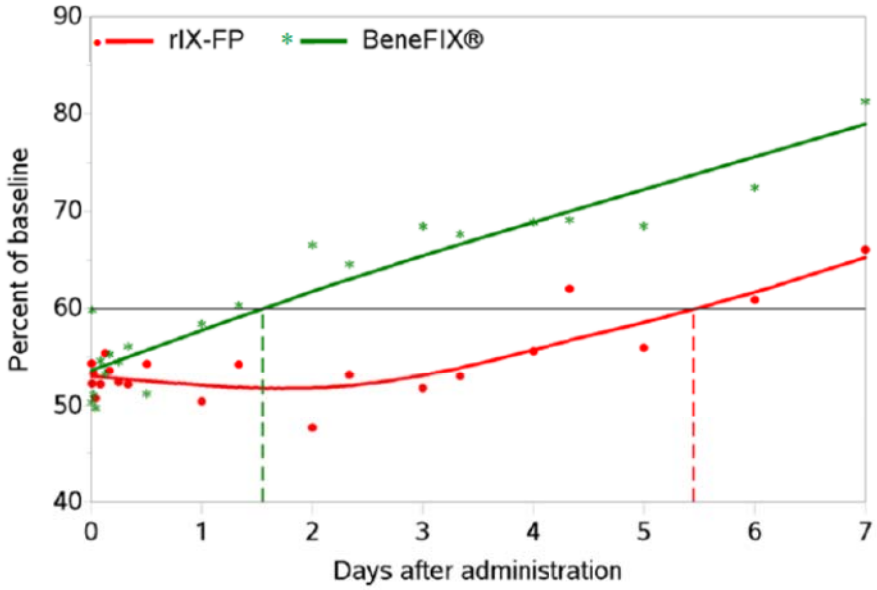
両群で明瞭な止血作用が認められた。WBCT 及び aPTT 値は投与後に低下し、被験薬が循環血中から消失すると投与前値までに回復した。しかしながら、aPTT がベースライン値の 0.6 倍未満であった期間は rIX-FP 群（5.4 日）が BeneFIX®群（1.6 日）の 3 倍超であったのに対し、WBCT 値はいずれの投与群においても約 7 日間にわたり約 10 分であった（図 2.6.2-1）。その後、aPTT 値は rIX-FP 群では投与 8.8 日後、BeneFIX®投与群では投与 7.6 日後に投与前の 0.8 倍程度のレベルに回復した。また、WBCT は両群とも投与 2 週間後には投与前のレベルまで回復した。

薬物動態試験の結果、rIX-FP のクリアランス（2.6 mL/h/kg）は BeneFIX®（9.3 mL/h/kg）の 0.28 倍であった。血友病 B 患者で防御・予防レベルとされるヒト第 IX 因子の血中濃度（50 IU/L）が、rIX-FP（7.3 日）では BeneFIX®（2.3 日）の 3 倍以上長く維持された（CTD 2.6.4.3 項、参照）。

免疫原性検査では、単回静脈内投与により被験薬（rIX-FP 及び BeneFIX®）に対する、中和活性を有した抗薬物抗体の産生が明らかとなった。rIX-FP 群では、投与の約 10 日後から抗ヒトアルブミン抗体及び抗ヒト FIX 抗体が発現した。BeneFIX®群は約 14 日後から抗体反応が認められ、rIX-FP 群と比べて軽度のようであった。

以上より、rIX-FP 投与により血友病 B イヌで明瞭な止血作用が示された。薬物動態プロファイルについては、市販の遺伝子組換えヒト FIX 製剤（BeneFIX®）より優れていた。rIX-FP 及び BeneFIX®はいずれも、血友病 B イヌで抗体反応を誘発した。

図 2.6.2-1：　血友病 B イヌにおける rIX-FP 又は BeneFIX® 100 IU/kg 単回静脈内投与後の平均 aPTT 値及び平滑化スプライン曲線



2.6.2.2.3.　FIX KO マウスにおける rIX-FP 投与後の止血効果（試験番号 NBM 04/09）

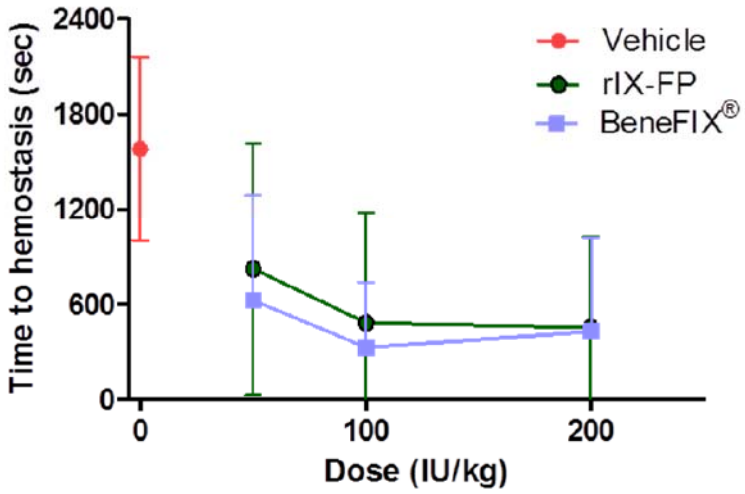
本試験では、rIX-FP 投与後の血友病 B マウス［FIX ノックアウト（KO）マウス］において、止血までの時間及び総失血量を定量化することにより、尾端の出血時間を評価した。

1 群 15 匹の FIX 欠損マウスに rIX-FP 及び BeneFIX®を、それぞれ 50、100 及び 200 IU/kg の用量で単回静脈内（ボーラス）投与した。対照群には生理食塩液を投与した。出血パラメーターを評価するため、被験薬投与の 15 分後に尾端を約 3 mm 切除する尾端出血試験を実施した。止血作用を評価するため総失血量及び止血時間を計測した。

rIX-FP 及び BeneFIX®は、いずれの投与量でも対照群と比較して明瞭な止血作用を示し、有意な止血時間の短縮（図 2.6.2-2）及び総失血量の減少が認められた。

以上より、血友病 B マウスにおいて rIX-FP の止血作用が示され、市販の遺伝子組換えヒト第 IX 因子製剤（BeneFIX®）と止血効果に差異はみられなかった。

図 2.6.2-2：　rIX-FP 及び BeneFIX®の止血時間に及ぼす効果



n = 15/群、平均値±標準偏差

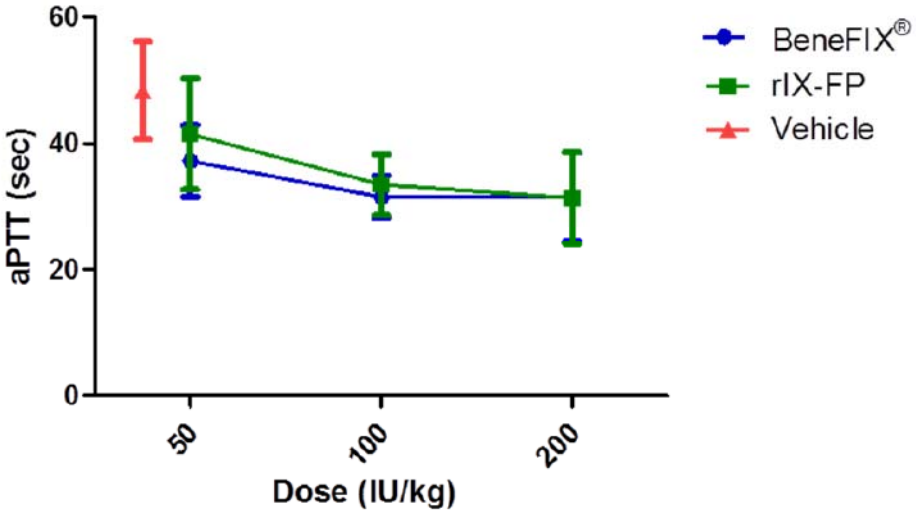
2.6.2.2.4.　FIX KO マウスにおける rIX-FP 及び BeneFIX®投与後の凝固パラメーター（aPTT）に対する効果（試験番号 NBM 05/09）

本試験は、血友病 B マウス（FIX KO マウス）において、rIX-FP 投与が凝固パラメーター aPTT に及ぼす影響を検討するため実施した。1 群 14～17 匹の FIX 欠損マウスに、rIX-FP 及び BeneFIX®をそれぞれ 50、100 及び 200 IU/kg の用量で単回静脈内（ボーラス）投与し、対照群には生理食塩液を投与した。凝固系に対する影響を評価するため aPTT を測定した。

rIX-FP 及び BeneFIX®は、いずれの投与量でも対照群と比べて aPTT の有意な短縮が認められた（図 2.6.2-3）。

以上より、血友病 B マウスにおいて rIX-FP の止血作用が示され、市販の遺伝子組換えヒト第 IX 因子製剤（BeneFIX®）と効果の差異はみられなかった。

図 2.6.2-3：　rIX-FP 及び BeneFIX®の aPTT に及ぼす効果



n＝14～17/群、平均値±標準偏差

2.6.2.3.　副次的薬理試験

試験は実施していない。

2.6.2.4.　安全性薬理試験

2.6.2.4.1.　rIX-FP：覚醒ラットの静脈内（ボーラス）投与による全身バイアスフロープレチスモグラフィーを用いた呼吸系パラメーターの評価（試験番号 APQ0003）

覚醒ラットに rIX-FP を静脈内投与した後、全身バイアスフロープレチスモグラフィーを用いて呼吸系パラメーター（呼吸数、1 回換気量及び分時換気量）の評価を行った。合計 40 匹の雄[redacted](SD)ラットを各群 8 匹の 5 群に分け、rIX-FP を 75、150 及び 500 IU/kg の用量で静脈内（ボーラス）投与した。対照群には、被験物質の最高用量群と同量（2.5 mL/kg）の生理食塩液を投与した。試験系の妥当性を保証するため、陽性対照として 1 群の動物に baclofen を 15 mg/kg の用量（2.5 mL/kg）で投与した。投与前に呼吸系パラメーターを 60 分間以上記録し、その後、動物をチャンバーから取り出して投与した。投与後、直ちにラットをチャンバーに戻し、4 時間にわたり呼吸系パラメーターを連続的に記録した。

rIX-FP を 75、150 又は 500 IU/kg の用量で静脈内投与した結果、本試験で測定したいずれの呼吸系パラメーターにも統計学的に有意な影響は認められなかった。

500 IU/kg では、陰性対照群と比較して、いずれの呼吸系パラメーターにも統計学的に有意な変化が認められなかったことから、無毒性量（NOAEL）は 500 IU/kg 以上と考えられた。

2.6.2.4.2.　rIX-FP：カニクイザルにおける 4 週間静脈内（ボーラス）投与毒性試験（試験番号 APQ0001）

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、rIX-FP の電気生理学的パラメーター及び血圧に及ぼす影響を評価した。本試験では rIX-FP を 4 週間にわたり連日静脈内（ボーラス）投与し、6 日目に中間評価を行った。1 群当たり雌雄各 4 匹のサル 3 群に、rIX-FP を 75、150 又は 500 IU/kg/日の用量で最長 4 週間投与した。中間評価の動物には 5 日間、これ以外の動物はすべて 28 日間投与した。対照群には高用量群と同容量の生理食塩液を、投薬群と同一の頻度で投与した。

すべての動物について、投与前期間及び 5 日目（投与 2 時間及び 24 時間後）に心電図を記録した。さらに、主試験の動物（中間評価を行わなかった動物）について 4 週目の投与の約 2 時間及び 24 時間後に心電図を記録した。心電図検査と可能な限り同頻度、同時間に各動物の間接血圧を測定した。

rIX-FP 投与により、心臓の電気生理学的パラメーターに影響はみられないと考えられた。一部の動物では、試験期間中に相対的に異常な波形が記録された。このような変化として、75 IU/kg/日群の雄、動物番号 763 で 5 日目の投与 2 時間後に高電圧波形、150 IU/kg/日群の雄、動物番号 773 で 4 週目の投与 24 時間後に孤発性の上室性期外収縮が観察された。これらの所見は投薬群で認められたものの、孤発性であることから投薬に起因する変化と結論付けることはできず、試験中の自然発生所見と考えられた。対照群との比較で観察された所見はすべて軽微かつ片性にのみ認められ、投与前と比較した場合群を越えて同程度の変化がみられた。また、対照群又は投薬群で得られた個別データの変動が大きかったことから、群間比較に歪が生じた可能性が考えられる。したがって、高電圧波形及び上室性期外収縮は、サルでの心電図記録に伴う自然発生所見であり、rIX-FP 投与と関連はないと考えられた。

血圧及び心拍数についても、rIX-FP 投与の影響はないと考えられた。対照群との比較で観察された所見はすべて軽微かつ片性にのみ認められ、投与前と比較した場合群を越えて同程度の変化がみられた。また、対照群又は投薬群で得られた個別データの変動が大きかったことから、群間比較に歪が生じた可能性が考えられる。したがって、血圧及び心拍数について観察された所見は、サルでの血圧及び心拍数測定に伴う自然発生所見であり、rIX-FP 投与と関連はないと考えられた。

2.6.2.5.　薬力学的薬物相互作用試験

rIX-FP と他の薬剤との相互作用は予想されないので、相互作用試験は実施しなかった。

2.6.2.6.　考察及び結論

各種動物の血漿を用いた *in vitro* 試験の結果、サル、ラット及びウサギの血漿で、ヒトを上回るあるいは同等の aPTT 短縮作用がみられ、rIX-FP の薬理活性が示された。

rIX-FP の 100 IU/kg 静脈内投与により、血友病 B イヌで aPTT 及び WBCT の短縮が認められた。薬物動態プロファイルについては、市販の遺伝子組換えヒト第 IX 因子製剤（BeneFIX®）より優れていた。rIX-FP 及び BeneFIX®はいずれも、血友病 B イヌで抗体反応を誘発した。

FIX 欠損マウスに rIX-FP を 50、100 及び 200 IU/kg の用量で静脈内投与すると、対照群と比較して有意かつ用量依存的な総失血量の減少、止血時間及び aPTT の短縮が認められた。

ラットにおける安全性薬理試験では呼吸系パラメーター（呼吸数、1 回換気量及び分時換気量）に rIX-FP の影響はみられなかった。本試験条件下で無毒性量（NOAEL）は 500 IU/kg と考えられた。

また、サルを用いた反復投与毒性試験において、心電図、血圧及び心拍数を評価した結果、rIX-FP 投与の影響はみられなかった。当該試験で偶発的に認められた心電図所見は、孤発性の発現あるいは背景データ及び投与前値の範囲内又はこれらと同程度の値を示したことから、投薬に起因する変化ではないと判断した。rIX-FP の作用機序から、補充療法として適用される遺伝子組換え FIX 製剤で心血管系安全性薬理パラメーターへの影響は予測されず、他の FIX 製剤（血漿由来及び遺伝子組換え）を用いた非臨床及び臨床試験、並びに rIX-FP の臨床試験において投薬に関連した心血管系の所見がみられないことからも、前述の結論が支持される。

結論として、数種の動物を用いた非臨床試験により、rIX-FP は市販のヒト第 IX 因子製剤と同等の薬力学的効果が実証された。さらに、rIX-FP は良好かつ優れた安全性薬理プロファイルを示した。

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

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.3　薬理試験概要表

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.6.3. 薬理試験概要表 4
2.6.3.1. 薬理試験：一覧表 4
2.6.3.2. 効力を裏付ける試験 5
2.6.3.3. 副次的薬理試験 7
2.6.3.4. 安全性薬理試験 8
2.6.3.5. 薬力学的薬物相互作用試験 9

表目次

表 2.6.3-1： 薬理試験一覧表 4
表 2.6.3-2： 効力を裏付ける試験 5
表 2.6.3-3： 安全性薬理試験 8

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ECG	Electrocardiogram	心電図
F	Female	雌
FIX	Coagulation factor IX	血液凝固第 IX 因子
GLP	Good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
IU	International units	国際単位
i.v.	Intravenous	静脈内
KO	Knock out	ノックアウト
M	Male	雄
NA	Not applicable	該当せず
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量
rIX-FP	Recombinant human coagulation factor IX fused to human albumin	遺伝子組換えヒト血液凝固第 IX 因子－アルブミン融合タンパク質（CSL654）
SD	Sprague Dawley	－

2.6.3. 薬理試験概要表

2.6.3.1.　薬理試験：一覧表

表 2.6.3-1：　薬理試験一覧表

被験物質：rIX-FP

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location
Primary pharmacodynamics	*In vitro*	NA	CSL Behring GmbH	IVX 01/09	4.2.1.1.1
Primary pharmacodynamics	Dog/[redacted] hemophilia B	i.v.	[redacted]	040200011	4.2.1.1.2
Primary pharmacodynamics	Mouse/FIX KO	i.v.	CSL Behring GmbH	NBM 04/09	4.2.1.1.3
Primary pharmacodynamics	Mouse/FIX KO	i.v.	CSL Behring GmbH	NBM 05/09	4.2.1.1.4
Secondary pharmacodynamics	NA	NA	NA	NA	NA
Safety pharmacology	Rat/[redacted] (SD)	i.v.	[redacted]s	APQ0003	4.2.1.3.1
Repeat-dose toxicity including safety pharmacology	Monkey/Cynomolgus	i.v.	[redacted]	APQ0001	4.2.3.2.3
Pharmacodynamic drug interactions	NA	NA	NA	NA	NA

NA: Not applicable

注：中枢神経系に及ぼす影響は、ラット（試験番号 APQ0005）及びカニクイザル（試験番号 APQ0007）の単回投与毒性試験、並びにラット（試験番号 APQ0009 及び APQ0021）及びカニクイザル（試験番号 APQ0001）の反復投与毒性試験において、一般状態観察、剖検及び病理組織学的検査に基づき評価した。いずれの試験においても、被験物質に関連した中枢神経系への影響を示す変化は認められなかった。

2.6.3.2.　効力を裏付ける試験

表 2.6.3-2：　効力を裏付ける試験

被験物質：rIX-FP

Type of Study (Organ Systems Evaluated)	**Species/ Strain**	**Method of Administration**	**Doses**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**GLP Compliance**	**Study Number**
Blood plasma	Human, Cynomolgus monkey, Rat, Rabbit	*In vitro*	0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 IU/mL	NA	aPTT decreased dose-dependently following spiking of human, cynomolgus monkey, rat and rabbit plasma with rIX-FP. [redacted]	No	IVX 01/09
Pharmacological efficacy, pharmacokinetics and immunogenicity	Dog/ [redacted] hemophilia B	i.v.	100 IU/kg	2 M + 1 F (rIX-FP) 2 F (BeneFIX®)	rIX-FP demonstrated a shortening of the aPTT and the whole blood clotting time. Thereby the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties were superior to a marketed recombinant FIX product (BeneFIX®). rIX-FP and BeneFIX® induced an antibody response in hemophilia B dogs.	No	040200011
Tail tip bleeding model	Mouse/ FIX KO	i.v.	0, 50, 100 and 200 IU/kg	7 to 8 M + 7 to 8 F	The i.v. administration of 50, 100 and 200 IU/kg rIX-FP to FIX deficient mice revealed a significant dose-dependent reduction of total blood loss and time to hemostasis compared to the control group.	No	NBM 04/09

表 2.6.3-2：　効力を裏付ける試験（続き）

被験物質：rIX-FP

Type of Study (Organ Systems Evaluated)	Species/ Strain	Method of Administration	Doses	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Study Number
Effects on aPTT	Mouse/ FIX KO	i.v.	0, 50, 100 and 200 IU/kg	0 to 10 M + 5 to 14 F	The i.v. administration of 50, 100 and 200 IU/kg rIX-FP to FIX deficient mice revealed a significant dose-dependent reduction of the aPTT compared to the control group.	No	NBM 05/09

2.6.3.3.　副次的薬理試験

試験は実施していない。

2.6.3.4.　安全性薬理試験

表 2.6.3-3：　安全性薬理試験

被験物質：rIX-FP

Type of Study (Organ Systems Evaluated)	Species/ Strain	Method of Administration	Doses (IU/kg)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Study Number
Respiratory parameters	Rat/ [redacted] (SD)	i.v.	0, 75, 150 and 500	8 M	No effects of rIX-FP on respiratory parameters (e.g. respiration rate, tidal volume and minute volume) were observed. The NOAEL was considered to be at least 500 IU/kg.	Yes	APQ0003
Cardiovascular parameters (assessed within repeat-dose toxicity study)	Monkey/ Cynomolgus	i.v.	0, 75, 150 and 500 IU/kg/day	4 M + 4 F	ECG parameters, blood pressure and pulse rate measurements, were considered to be unaffected by rIX-FP treatment.	Yes	APQ0001

ECG: Electrocardiogram

注：中枢神経系に及ぼす影響は、ラット（試験番号 APQ0005）及びカニクイザル（試験番号 APQ0007）の単回投与毒性試験、並びにラット（試験番号 APQ0009 及び APQ0021）及びカニクイザル（試験番号 APQ0001）の反復投与毒性試験において、一般状態観察、剖検及び病理組織学的検査に基づき評価した。いずれの試験においても、被験物質に関連した中枢神経系への影響を示す変化は認められなかった。

2.6.3.5.　薬力学的薬物相互作用試験

試験は実施していない。