レフィキシア®静注用 500/1000/2000
（ノナコグベータペゴル（遺伝子組換え））に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はノボ ノルディスク ファーマ株式会社に
帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

ノナコグ ベータ ペゴル（遺伝子組換え）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
図目次 3
表目次 3
略語一覧 4
1.5.1 起原又は発見の経緯 5
1.5.1.1 序論 5
1.5.1.2 血友病 B の病態 6
1.5.1.2.1 血友病の疫学的背景 6
1.5.1.2.2 血友病 B の治療 6
1.5.2 ノナコグ ベータ ペゴルの開発の経緯 8
1.5.2.1 日本の規制当局（PMDA）との協議 9
1.5.2.1.1 医薬品第 I 相試験開始前相談 9
1.5.2.1.2 医薬品第 II 相試験終了後相談 11
1.5.2.1.3 医薬品手続相談 12
1.5.2.1.4 [redacted] 追加相談 12
1.5.3 品質 14
1.5.4 非臨床 15
1.5.5 臨床 17
1.5.5.1 臨床データパッケージ 17
1.5.5.2 臨床試験の概略 21
1.5.5.2.1 臨床薬理試験［3639 試験、3747 試験、3744 試験（主要期間）］ 21
1.5.5.2.2 第 3 相臨床試験［3747 試験、3775 試験、3773 試験、3774 試験（主要期間）］ 21
1.5.6 特長及び有用性 23
1.5.6.1 アンメットメディカルニーズ 23
1.5.6.2 有用性と臨床的位置づけ 23
1.5.7 参考文献 27

図目次

ページ

図 1.5-1　開発の経緯図 9
図 1.5-2　ノナコグ ベータ ペゴルの臨床開発プログラムにおける患者の流れ 20

表目次

ページ

表 1.5-1　日本で承認・販売されている血液凝固第 IX 因子製剤一覧（2017 年 4 月 30 日現在） 5
表 1.5-2　ノナコグ ベータ ペゴルの臨床データパッケージ 18

略語一覧

aPTT	:	activated partial thromboplastin time（活性化部分トロンボプラスチン時間）
AUC	:	area under the concentration-time curve（濃度－時間推移曲線下面積）
BU	:	Bethesda unit（ベセスダ単位）
C_{30min}	:	FIX activity 30 min post dosing（投与後 30 分の血漿中 FIX 活性）
CHMP	:	Committee for Medicinal Products for Human use（ヒト用医薬品委員会）
CHO	:	Chinese hamster ovary（チャイニーズハムスター卵巣）
CL	:	clearance（クリアランス）
C_{max}	:	maximum concentration（最高血中濃度）
EMA	:	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
EQ-5D VAS	:	EuroQol 5 Dimension visual analogue scale
FDA	:	US Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
FIX	:	coagulation factor IX（血液凝固第 IX 因子）
FIXa	:	activated coagulation factor IX（活性型血液凝固第 IX 因子）
FVIIa	:	Activated Coagulation Factor FVII（活性型血液凝固第 VII 因子）
FVIII	:	Coagulation Factor FVIII（血液凝固第 VIII 因子）
FVIIIa	:	activated coagulation factor VIII（活性型血液凝固第 VIII 因子）
FX	:	Coagulation Factor X（血液凝固第 X 因子）
FXa	:	activated coagulation factor X（活性型血液凝固第 X 因子）
FXIa	:	Activated Coagulation Factor XI（活性型血液凝固第 XI 因子）
FXIII	:	coagulation factor XIII（血液凝固第 XIII 因子）
GCP	:	good clinical practice（医薬品の臨床試験の実施の基準）
GLP	:	Good Laboratory Practice（医薬品の安全性試験の実施の基準）
HAEM-A-QOL	:	Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults
HRQoL	:	health-related quality of life（健康関連 QoL）
ICH	:	International Conference on Harmonisation（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）
ISTH	:	International Society on Thrombosis and Haemostasis （国際血栓止血学会）
pdFIX	:	plasma-derived coagulation factor IX（血漿由来血液凝固第 IX 因子）
PEG	:	polyethylene glycol（ポリエチレングリコール）
PK	:	Pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PMDA	:	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan（医薬品医療機器総合機構）
PPCO	:	polypropylene copolymer（ポリプロピレン共重合体）
PPQ	:	Process performance qualification（プロセス・パフォーマンス・クオリフィケーション）
PT	:	Prothrombin Time（プロトロンビン時間）
QoL	:	quality of life（クオリティ・オブ・ライフ、生活の質）
rFIX	:	recombinant coagulation factor IX（遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子）
rFIXa	:	Activated Recombinant Coagulation Factor IX（活性型遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子）
SWP	:	Scientific Working Party（科学的ワーキング・パーティー）
$t_{1/2}$	:	terminal half-life（消失半減期）
TF	:	Tissue Factor（組織因子）
WFH	:	World Federation of Hemophilia（世界血友病連盟）

1.5.1　起原又は発見の経緯

1.5.1.1　　序論

血友病 B（先天性血液凝固第 IX 因子欠乏症）は、血液凝固第 IX 因子（FIX）の量的低下あるいは質的異常によって引き起こされる出血性疾患であり、重篤な出血症状を呈する場合がある。

FIX は血液凝固に必須である。組織因子／活性型血液凝固 FVII 因子（TF/FVIIa）複合体により活性化された活性型 FIX（FIXa）は、活性化血小板膜上でその他の補因子〔活性型血液凝固第 VIII 因子（FVIIIa）など〕とともに作用し、FVIIIa/FIXa 複合体は血液凝固第 X 因子（FX）を活性型 FX（FXa）に変換する。引き続き、プロトロンビンをトロンビンに変換し、強固な止血栓が形成される。

血友病 B 患者の治療の基本は、このような作用機序に基づき止血に必要十分量の FIX を投与する補充療法である。本邦では FIX 製剤として 2017 年 4 月 30 日現在、以下の製剤が市販されている（表 1.5-1）。4 製剤が遺伝子組み換え製剤であり、これらのうち、リクスビス®静注用、オルプロリクス®静注用及びイデルビオン®静注用が定期補充療法について承認されている。

表 1.5-1　　日本で承認・販売されている血液凝固第 IX 因子製剤一覧（2017 年 4 月 30 日現在）

	販売名（製造販売業者）	一般名
生物学的製剤基準 乾燥濃縮人血液凝固第 IX 因子（血漿分画 製剤）	クリスマシン®M 静注用 400 単位/1000 単位（一般社団法人日本血液製剤機構）	乾燥濃縮人血液凝固第 IX 因子
生物学的製剤基準 乾燥濃縮人血液凝固第 IX 因子（血漿分画 製剤）	ノバクト®M 注射用 500 単位/1000 単位/2000 単位（一般財団法人化学及血清療法研究所）	乾燥濃縮人血液凝固第 IX 因子
生物学的製剤基準 乾燥人血液凝固第 IX 因子複合体（血漿分画 製剤）	PPSB® -HT 静注用 200 単位/500 単位「ニチヤク」（日本製薬株式会社）	乾燥人血液凝固第 IX 因子複合体
遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子 製剤（生物由来製品）	ベネフィクス® 静注用 500/1000/2000/3000（ファイザー株式会社）	ノナコグアルファ（遺伝子組換え）
遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子 製剤（生物由来製品）	リクスビス® 静注用 500/1000/2000/3000（バクスアルタ株式会社）	ノナコグ ガンマ（遺伝子組換え）
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（生物由来製品）	オルプロリクス® 静注用 250/500/1000/2000/3000（バイオベラティブ・ジャパン株式会社）	エフトレノナコグ アルファ（遺伝子組換え）
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 250/500/1000/2000（CSL ベーリングジャパン株式会社）	アルブトレペノナコグ アルファ（遺伝子組換え）

ノボ ノルディスク社は、他の FIX 製剤より長い半減期と、全般的な薬物動態プロファイルを改善することにより治療の有用性を高め、治療の負担を軽減することを目的としてペグ化遺伝子組換え FIX 製剤〔一般名：ノナコグ ベータ ペゴル（遺伝子組換え）〕を開発した。

1.5.1.2 血友病 B の病態

血友病 B は、FIX 遺伝子の変異に起因する X 連鎖劣性の先天性出血性障害であり、出生男児の 30,000 人に 1 人の割合で発生する[1]。遺伝子変異は、ヘテロ接合の母親（保因者）から受け継がれるか、新規の自然発生の突然変異に起因する。血友病 B 患者の 50%以上では血友病 B の家族歴がはっきりとは認められず、これらは散発性又は孤発性の症例と呼ばれる[2,3,4,5,6]。

血友病 B における出血の重症度は、一般的に FIX 活性レベルと相関している。重症型血友病 B 患者（FIX 活性が 1%未満）では、特に関節内及び筋肉内に頻繁に原因不明の出血（自然出血）が発生する。出血が繰り返されると、滑膜炎、慢性関節症、筋萎縮や変形が生じる。これに対し、軽症型血友病 B 患者（FIX 活性が 5%以上 40%未満）に自然出血が発生することは稀であり、出血は外傷又は手術が原因であることが多い。

1.5.1.2.1 血友病の疫学的背景

血友病には、血液凝固第 VIII 因子（FVIII）及び FIX の量的低下あるいは質的異常により、血漿中 FVIII 活性及び FIX 活性の低下を示す血友病 A と血友病 B があり、X 連鎖劣性遺伝形式によることから、通常、男性に発症する。

本邦では 2015 年に 4,984 人の血友病 A 及び 1,064 人の血友病 B 患者が登録されている[7]。血友病の有病率は男性 10,000~17,000 人に 1 人であり、血友病 A と血友病 B の比率はおよそ 4~5：1 である[8, 9]。これらの有病率や血友病 A と血友病 B の比率に人種差はないとされている。血友病患者の疫学的背景及び出血傾向の病態は本邦と海外で相違はない。

1.5.1.2.2 血友病 B の治療

血友病 B 患者の治療法には、出血を予防する治療（定期補充療法）と出血エピソードが発生したときに行う治療（出血時治療）、さらに手術時の使用の 3 種類がある。

予防治療（定期補充療法）

予防治療は、予想される出血を予防するため定期的に FIX 製剤を静脈内投与する治療法（FIX 補充療法）であり、血友病 B 患者の良好な長期予後のために重要である[10]。重度の関節障害を予防するために、自然出血の回数を最小限に抑えることが理想である。一度関節障害が起きると、その後当該関節に出血症状が発生しなくても、関節障害は生涯にわたって進行する 。予防治療は、血液凝固因子活性レベルが 1%超の血友病患者において自然出血が起きることは稀で、関節の機能もはるかに良好に保たれているという知見から考案された[11]。このことから、これまで血友病 B における予防治療の目標は、血液凝固因子活性を 1%超に維持することにより自然出血の発生を最小限に抑えることとされていた。しかし、最近開発された半減期の長い FIX 製剤により、FIX 活性レベルをさらに高値で維持できるようにな

ったことで、現在、関節出血の予防に必要とされるFIX活性レベルについての議論が行われている。一部の専門家は、目標とするトラフ値を15%～20%に設定することを推奨している[11,12]。因子活性レベルをより高値に保つことのベネフィットは、モデリングを用いて15%以上に維持することにより関節出血が発生しないと予測したオランダの研究によって支持されている[13]。一方、別の研究では、25～44歳の典型的な血友病B患者においてFIXのトラフ値を15%に維持しても、年間0.6回の関節出血が発生すると予測されている[14]。これらの議論は未だ初期段階であるが、関節出血の予防に最適なFIX活性レベルは、軽症型血友病Bの定義に一致する範囲内（FIX活性が5%～40%）であると考えるのは合理的である。

出血時治療

出血時の治療は、臨床的に明らかな出血が認められたときに行われる治療法である。出血時治療の目標は、筋骨格系の長期的な障害を予防するために、できる限り速やかに止血することである。しかしながら、止血が達成されたとしても、出血がコントロールされる前に不可逆的な組織障害が発生することがある。さらに、残存する血液が関節に対して長期的に有害な影響を及ぼす可能性がある。世界血友病連盟（WFH）は、関節出血が発生した場合、FIX活性を1～2日間40%～60%に保つこと（効果が不十分な場合はさらに延長する）を推奨している[11]。

手術時の使用

血友病B患者の手術は困難であり、過剰出血のリスクが高いため、十分な止血管理を長期間にわたって維持する必要がある。現在の周術期治療では、手術創が治癒するまでの期間十分な止血効果が得られる血漿中 FIX レベルを維持するため、ボーラス投与の頻回反復又は持続輸注を行う必要がある[11]。現在市販されているFIX製剤を使用する場合は、その薬物動態特性のために術中及び術後期間においてFIXレベルを頻回にモニタリングする必要がある[15,16,17]。

合併症

FIXに対する中和抗体（インヒビター）の発生は、FIX補充療法に関連する重大な合併症である。血友病B患者の約1%～3%で、FIX製剤の投与後にインヒビターの発生が認められている[18,19,20,21]。しかしながら、重症型血友病B患者では、この発生率が9%程度になる[21]。インヒビターは、ほとんどの場合、小児期の早期でFIX曝露日数が比較的少ないうちに発生する。インヒビターの発生は、当該患者においてFIX補充療法の臨床効果が不十分になることによって明らかになる。FIXインヒビターの発生はアレルギー反応とある程度相関しており、FIXインヒビターが発生した患者は、FIX製剤の投与によりアナフィラキシーを発現するリスクが高い[22]。

1.5.2　ノナコグ ベータ ペゴルの開発の経緯

ノボ ノルディスク社が開発したノナコグ ベータ ペゴルは、遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株に発現させた遺伝子組換え FIX 分子であり、製造工程にヒト又はその他の動物由来成分を含まない。部位特異的な糖鎖ポリエチレングリコール（PEG）化により FIX 活性化ペプチドに 40 kDa の PEG 分子が共有結合し、本タンパク質の半減期が延長する。血中循環時間の延長は、腎排泄、受容体を介する取り込み、タンパク質分解といった各種消失過程の効率低下によるものと考えられる[15]。血液凝固過程で FIX が活性化されると、PEG 分子が結合した活性化ペプチドが切断され、天然型の FIXa となる。FIXa は、その他の補因子（FVIIIa など）、リン脂質及びカルシウムイオンとともにテナーゼ複合体を形成し、FX を活性化（FXa）する。その結果、プロトロンビンがトロンビンに変換され、最終的にフィブリノゲンがフィブリンに変換される。フィブリンは線維状の強固な不溶性タンパク質であり、沈着し血小板に結合する。血液凝固第 XIII 因子（FXIII）がフィブリン架橋を完成させ、より機械的強度が高いフィブリン塊を生成する。架橋したフィブリンは、血小板血栓上でフィブリン網を形成し、血栓が完成する。ノナコグ ベータ ペゴルは半減期が長く、FIX 活性が高値で持続されるため、血友病 B 患者の定期補充療法の改善、出血時の治療の簡素化、及び手術時の止血コントロールにおいて簡素化をもたらすことが期待される。

ノナコグ ベータ ペゴルの開発プログラムについては、各規制当局〔米国食品医薬品局（FDA、米国）、欧州医薬品庁（EMA、欧州）、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA、日本）、カナダ保健省など〕と協議し、科学的助言を得て開発を行った。図 1.5-1 にノナコグ ベータ ペゴルの開発の経緯図を示す。

ノナコグ ベータ ペゴルは凍結乾燥品であり、L-ヒスチジン溶液を用いて溶解した後、静脈内に投与する。ノボ ノルディスク社は、500 IU、1000 IU 又は 2000 IU の 3 種類のノナコグ ベータ ペゴル製剤（薬剤バイアル）を開発した。併せて、いずれの製剤に対しても使用できる専用溶解液シリンジを開発した。いずれかの製剤の薬剤バイアルとガラス製シリンジ（プレフィルドシリンジ）に L-ヒスチジン溶液を充てんした専用溶解用液シリンジを組み合わせた製品として発売することを計画している。

欧州及び米国において 2016 年 1 月 7 日及び 5 月 16 日に各々、ノナコグ ベータ ペゴル製剤の製造販売承認を申請しているが、2017 年 4 月 30 日時点において承認を取得した国はない。

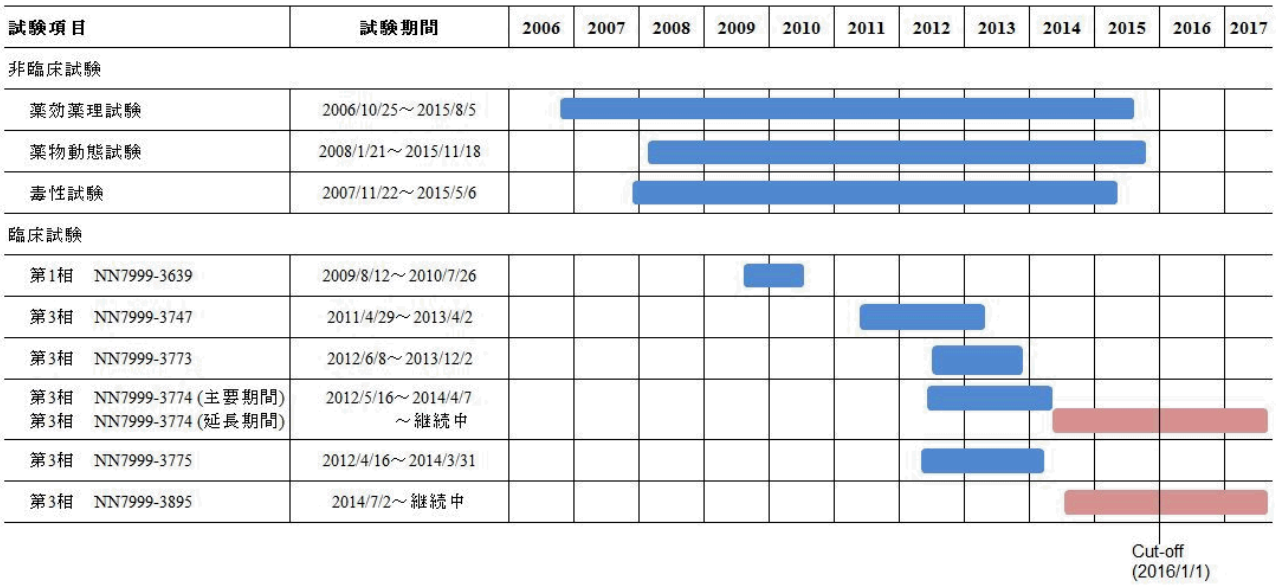


図 1.5-1　　開発の経緯図

1.5.2.1　　日本の規制当局（PMDA）との協議

欧米の規制当局と同様に、ノナコグ ベータ ペゴルの開発について PMDA に対し、相談を実施した。相談当時、日本では定期補充療法（予防投与）を適応として承認された FIX 製剤は存在しなかったことから、予防投与を適応症として取得することを念頭に相談を実施した。対面助言相談の概略を以下に示す（詳細は Module1.13 に添付の相談記録を参照）。

1.5.2.1.1　医薬品第 I 相試験開始前相談

ノナコグ ベータ ペゴルの日米欧三極同時開発を目指し、非臨床プログラム、第 1 相 PK 試験（国際共同試験）に参加すること及びその試験デザインについて、2008 年 11 月 18 日に PMDA に対し医薬品第 I 相試験開始前相談（#P1230）を実施した。その結果、以下の助言を得た。

非臨床プログラムに関する事項

- ノナコグ ベータ ペゴルの毒性試験を雄性カニクイザル 1 種のみで実施することについて、異論はない。ただし、女性患者に使用される可能性が否定できないことから、本剤の安全性に雌雄差がないことを説明できない場合には、製造販売承認申請までに、雌雄カニクイザルを用いた反復投与毒性試験を実施する必要がある。
- 安全性薬理試験をサルの毒性試験に組み入れて評価することについては「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」（平成 12 年 2 月 22 日付医薬審第 326 号）に準拠しており、異論はない。

- 臨床試験開始前及び製造販売承認申請前に生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験及びがん原生試験を実施しないことに異論はない。ただし、雌雄カニクイザルを用いた反復毒性試験において、雌雄の生殖器官に対する病理組織学的検査を実施することが望ましい。
- 第 1 相 PK 試験開始前に実施すべき非臨床試験について、特段の不足はない。

第 1 相 PK 試験（国際共同治験）への日本の参加について

- 適応対象となる血友病 B 患者は少数であり、日本国内のみでは十分な症例数を確保することは困難であることから、日本が臨床開発にできるだけ早期に参画し、エビデンスを得ることは意義がある。

第 1 相 PK 試験の試験デザインについて

- 全体症例数及び日本人症例数を増やすことを勧める。実施可能性を念頭に、重症例以外の血友病 B 患者を組み入れることも検討すること。
- 各用量群に 1 例以上の日本人患者を組み入れ、日本人患者での薬物動態及び安全性の情報を収集すること。
- 高用量（100 IU/kg）群において、日本人患者のみ安全性上の懸念が生じた場合等には、治療歴のある患者を対象とする主要試験において予定している用量が、日本人患者においては安全性上問題がある可能性が考えられる。用量群間の安全性の評価方法について、あらかじめ様々なケースを想定し、詳細に検討しておくこと。
- 安全性情報の伝達体制について、特に重篤な有害事象についてはより迅速に伝達できる体制を確立すること。

治療歴のある患者を対象とする主要試験の試験デザインについて

- ノナコグ ベータ ペゴルの出血時補充療法における有効性及び安全性を十分に評価したのちに、定期補充療法の有効性及び安全性を検討すること。
- 出血時補充療法における止血の判断基準、止血が不十分な場合に繰り返し投与する際の判断基準、投与間隔等を明確にすること。
- 現行製剤との使い分けや臨床的位置付けを明確にするため、特にノナコグ ベータ ペゴルの定期補充療法における有効性及び安全性を評価する際には、適切な対照との比較評価が必要である。
- 日本人症例数については、第 1 相 PK 試験成績に基づき治療歴のある患者を対象とする主要試験の治験実施計画書案が確定した段階で再度相談することを勧める。

小児（12 歳未満）試験の試験デザインについて

- 12 歳以上の血友病 B 患者を対象とした臨床試験において定期補充療法及び出血時補充療法の有効性及び安全性が評価されているのであれば、提示された試験デザインにより 12 歳未満の患児に対する定期補充療法及び出血時治療の有効性及び安全性を検討することに異論はない。ただし、開始前に再度、試験デザインの適切性について相談することを勧める。

手術試験について

- 日本人患者も組み入れることが望ましい。
- 医療現場で血友病 B 患者が手術を受ける状況下において、重症度にかかわらず、かつ血友病性関節症以外の手術にも使用されるケースが想定されるのであれば、重症例以外の血友病 B 患者も対象とし、様々な術式における使用経験を得ることが望ましい。

PMDA 等規制当局の助言に基づき試験デザインについて検討した後、2009 年 8 月に第 1 相臨床試験（3639 試験）が開始された。

1.5.2.1.2　医薬品第 II 相試験終了後相談

第 3 相臨床試験開始に先立ち、臨床試験プログラム及び本剤の申請時の臨床データパッケージについて、特に薬事上の要求事項の観点から協議することを目的に、2010 年 5 月 11 日に医薬品第 II 相試験終了後相談（＃P1729）を実施した。その結果、3747 試験（主要試験）について、以下の助言を得た。

- 3747 試験を基に「出血時治療及び出血予防」の効能・効果の取得を考えるのであれば、試験の主目的は免疫原性の検討ではなく、出血時治療及び出血予防における有効性の評価とすることが適切であり、試験デザインを再検討する必要がある。
- 出血予防における有効性及び安全性は、適切な対照を設定して評価する必要がある。
- 3969 試験で用いられた用量の範囲（＜100 IU/kg）で世界血友病連盟（WFH）の Guideline for the management of hemophilia で推奨されている出血部位ごとの目標 FIX 活性レベルを達成できるのであれば、提示された出血時投与群の用量及びその根拠に異論はない。出血予防投与群についても異論はないが、すでに 1%以上のトラフ値を目標に予防投与を行っている患者もいることから、同意説明文書においてこれまでと同程度の出血予防効果が得られない可能性がある旨の情報提供を十分に行うこと。
- 提示された主要評価項目、目標症例数（全体、日本人）及び解析方法は、免疫原性を検討するのであれば異論はない。
- 提示された副次的評価項目で有効性を評価することに異論はないが、解析方法は再検討する必要がある。
- 中止規定及び安全性評価に異論はない。
- 薬物動態の評価方法に異論はない。

ノナコグ ベータ ペゴルのグローバル臨床開発プログラムについては、各規制当局と相談しており、欧州及び米国で承認を取得するためには、FIX 製剤に適用される唯一のガイドラインである EMA の FIX 製剤の臨床試験に関するガイドラインに準拠する必要があった。また、3747 試験は国際共同治験であり、参加各国で同一の治験実施計画書に従って実施する必要があった。よって、3747 試験は EMA

のガイドラインに準じた試験デザイン（ヒストリカルデータと比較する非対照試験デザイン）を採択することとした。

1.5.2.1.3　医薬品手続相談

医薬品第 II 相試験終了後相談のフォローアップとして医薬品手続相談（＃P1830）を 2010 年 7 月 22 日に実施した。その結果、以下の助言を得た。

3773 試験（手術試験）

- 3747 試験において 5 例以上の被験者の 10 出血エピソードの止血効果を適切に評価し、被験者の安全性を担保できるのであれば、3773 試験への患者組み入れについて異論はない。
- 用量を以下のように設定することに異論はない；
  手術中：FIX 活性のトラフ値が約 70～80%となる用量を調節
  手術後～6 日目（又は退院日）：FIX 活性のトラフ値が約 50%となる用量を調節
  7～14 日目：FIX 活性に基づき治験責任医師の判断で投与
- 有効性の評価指標：評価者が的確に評価できるよう、各判定基準の記載内容を十分に検討すること。
- 外科大手術 10 件を対象に、手術期における有効性・安全性を検討することに異論はない。「手術又は侵襲的手技における止血管理」の効能効果の記載については、審査時に最終判断する。

3774 試験（小児試験）

- 3747 試験で 10 例の被験者において 25 曝露日数以上投与したときの薬物動態及び安全性を検討後に 3774 試験に組み入れることに異論はない。

以上の PMDA からの助言のほか、各国の規制当局から得られた助言に基づき検討した後、2011 年から第 3 相国際共同治験（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）に参加することとした。

1.5.2.1.4　[redacted] 追加相談

FIX 活性の測定は活性化トロンボプラスチン時間（aPTT）法（凝固一段法）又は発色性合成基質法により実施されており、日本を含む臨床の現場では凝固一段法が広く用いられている。多くの aPTT 測定試薬が市販されているが、試薬の選択は主に各検査室で用いられている自動凝固測定機器に依存している。PEG 化されているノナコグ ベータ ペゴルの投与後の FIX 活性を予備的に検討したところ、PEG と aPTT 試薬成分に干渉がおこることが示された。このことに関し、同様に PEG 化されている血液凝固第[redacted]因子製剤（治験成分記号：[redacted]）について[redacted]年[redacted]月[redacted]日に追加相談（＃P3040）を実施し、PMDA より以下の助言を得た。

- 上市後の血漿中[redacted]活性測定について、
  ・本邦で体外診断用医薬品として承認・認証されているすべての凝固一段法試薬については、測定への影響の有無に関する情報を入手しておくことが適切である。
  ・合成基質法試薬について、体外診断用医薬品として承認・認証を取得することが望ましい。
- 承認申請時には、臨床試験において使用された試薬によって適切に血漿[redacted]活性の測定ができたことを示す資料を提出する必要がある。
- [redacted]の血漿[redacted]活性が適切に測定できない凝固一段法試薬が存在することの根拠等の情報を収集し、その旨を注意喚起する必要がある。

これらの助言は、ノナコグ ベータ ペゴルにも適用できると考え、その申請・上市に向けて準備することとした。

1.5.3　品質

ノナコグ ベータ ペゴルは、活性化ペプチド内の N 結合型糖鎖に 40 kDa のポリエチレングリコール（40K PEG）が共有結合した遺伝子組換えヒト第 IX 因子（rFIX）である。rFIX の PEG 化は、酵素反応により rFIX の N 結合型糖鎖構造に含まれる末端シアル酸を分岐型 40K PEG が共役したシアル酸に置換させることにより行う。rFIX 分子には Asn157 及び Asn167 の 2 か所の PEG 化部位が存在し、いずれも活性化ペプチド内にある。しかし、ノナコグ ベータ ペゴルは約 80%がモノ PEG 化体であり、PEG 化箇所は Asn157 と Asn167 でほぼ等しい。生理的にノナコグ ベータ ペゴルは組織因子（TF）の存在下で第 XIa 因子と第 VIIa 因子により活性化され、内因性 IXa と同じ構造である。ノナコグ ベータ ペゴルの分子量は約 98 kDa である。

本剤の処方は、主にノナコグ ベータ ペゴルの分解生成経路を考慮し、ノボ ノルディスク社の遺伝子組換え凝固因子（ノボセブン）に関する知識に基づいて開発された。ノナコグ ベータ ペゴル 500 IU 製剤、1000 IU 製剤及び 2000 IU 製剤の成分及び分量は、有効成分の量が異なる他は、3 種類の製剤で同一である。また、製剤の溶解に用いる、ガラスシリンジに封入した L-ヒスチジン溶液（専用溶解用液）は 3 種類の製剤に共通で使用できる。薬剤バイアルに封入したノナコグ ベータ ペゴルと専用溶解用液シリンジを組み合わせて、最終製品として市場に提供する。

原薬及び製剤の安定性試験は ICH ガイドラインに従って実施した。原薬については、[redacted]における[redacted]で製造した原薬の[redacted]箇月の安定性データ、[redacted]で製造した[redacted]及び[redacted]箇月の安定性データ、及び[redacted]ロットの[redacted]箇月の安定性データに基づき、貯法及び有効期間を提案することとした。なお、[redacted]で製造した原薬、[redacted]で製造した原薬、[redacted]ロットの原薬及び[redacted]した[redacted]で製造した原薬について、品質特性に関して同等／同質であることを確認している。また、製剤の安定性に関してはブラケッティング手法を用い、2 種類の製剤（ノナコグ ベータ ペゴル 500 IU、2000 IU）の安定性試験から提案することとした。製剤の有効期間を確認するため、[redacted]ロットを用いた[redacted]安定性試験、[redacted]安定性試験及び[redacted]ロットを用いた安定性試験を行っている。

1.5.4　非臨床

ノナコグ ベータ ペゴルの非臨床安全性プログラムは、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の、ICH S6(R1)ガイドライン 、ICH M3(R2)ガイドライン 、欧州医薬品庁（EMA）のヒト用医薬品委員会（CHMP）- Safety Working Party（SWP）の”recommendation to the Paediatric Committee (PDCO) for use of PEGylated drugs in children”[23]に従って策定した。ノナコグ ベータ ペゴルの非臨床試験には効力を裏付ける試験、安全性薬理試験、薬物動態・代謝・分布・排泄試験、毒性試験及びその他の試験が含まれている。

重要な *in vivo* 安全性試験は、ラットにおいて 26 週間まで、カニクイザルにおいて 4 週間まで実施した。遺伝毒性及びがん原性試験は、ノナコグ ベータ ペゴル分子の特質を考慮すると意味のあるものとは考えられなかったため実施しなかった。適用患者集団は主として男性であることから生殖発生毒性試験は実施しなかった。局所刺激性は、Rowett ヌードラット及びカニクイザルにおける反復投与毒性試験ならびにウサギにおける局所刺激性試験において評価された。非臨床試験の投与経路は臨床適用経路と同じ静脈内とした。重要な *in vivo* 試験は「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準」（GLP）に準拠して実施した。

In vitro でノナコグ ベータ ペゴルは生理活性物質 FXIa 及び TF/FVIIa 複合体によって活性化されることが示された。一旦活性化されると、ノナコグ ベータ ペゴルの薬力学的特性は rFIXa と差が認められなかった。F9-KO マウスを用いる *in vivo* の薬効評価モデルから、BeneFIX®と比較してノナコグ ベータ ペゴルは同等の急性期止血効果を有し、止血効果が長時間持続することが示された。この結果は、BeneFIX®よりも長い $t_{1/2}$、低い CL 及び高い C_{max} が示されたノナコグ ベータ ペゴルの PK 特性によって支持された。

Rowett ヌードラット及びカニクイザルにおいて、ノナコグ ベータ ペゴル全身曝露量は概して用量比例的に増加した。非臨床と臨床での AUC の比較から、非臨床安全性試験における曝露量は、40 IU/kg という推奨臨床用量での曝露量と比較して、ラットでは 0.2～5 倍、サルでは 5～75 倍であることが明らかとなった。

代謝試験において、ノナコグ ベータ ペゴルのタンパク質が分解され、主に 40 kDa PEG が体内を循環したことが明らかとなった。

分布試験から、ノナコグ ベータ ペゴルは速やかに全身に分布し、濃度は血流量の多い組織で最も高く、中枢神経系で最も低いことが示された。

毒性試験の結果、ノナコグ ベータ ペゴルは、Rowett ヌードラットへの 1200 IU/kg までの 5 日に 1 回投与による 26 週間反復投与毒性試験及びカニクイザルにおける 1300 IU/kg までの週 1 回投与による 4 週間反復投与毒性試験で良好な忍容性が認められた。重要な試験であるカニクイザルにおける 4 週間反復投与毒性試験では、高用量（3750 IU/kg/週）で軽度でかつ一過性に全身の震えが認められた。全身の震えは、臨床投与量の 75 倍の曝露量で試験初期に 1 又は 2 回みられたのみであったことから、臨床における 40～80 IU/kg の投与計画との関係において臨床的関連性を有さないと考えられた。

ヒト FIX はカニクイザルでは外来異物であることから、重要な試験である 4 週間反復投与毒性試験では、交叉反応性の中和抗体の用量依存的な増加が認められ、中及び高用量群の多くの個体で後天性血友病様の変化が認められた。また、低用量（200 IU/kg/週）で実施した 13 週間投与免疫原性試験では、大多数の個体で内因性 FIX と交叉反応する中和抗薬物抗体が認められ、その結果、後天性血友病様の変化が生じ、5～6 回投与後の体内曝露に影響が認められたことから、本動物種では意味のある長期投与毒性の評価は不可能であると考えられた。

市販の rFIX（BeneFIX®）とノナコグ ベータ ペゴルのラットにおける相対的な免疫原性の比較を行った。8 週間までの投与においてノナコグ ベータ ペゴルと BeneFIX®の免疫原性に差異は認められなかった。

Rowett ヌードラット及びカニクイザルともに、PT の延長が認められた。カニクイザル及び Rowett ヌードラットでみられた PT の延長は、概して臨床試験での FIX 濃度に比較して極端に高い血漿中 FIX 濃度でもたらされた変化であると考えられた。臨床試験では、少数の症例のみに PT の延長が報告されたが、一定の傾向は認められなかった。

PEG を含む治療薬の経験から、PEG 化製剤が非臨床試験用動物モデルにおいて脈絡叢上皮細胞における空胞形成を示した場合、PEG 化製剤の安全性をさらに評価するための勧告が公表されている。ノナコグ ベータ ペゴルでは、カニクイザル又は Rowett ヌードラットでは、脈絡叢上皮細胞に空胞形成はみられず、有害所見も認められなかった。ノナコグ ベータ ペゴルの PEG 成分は脈絡叢上皮細胞に分布することが示されているが、組織学的及び超微構造のレベルでは投与に関連する空胞形成及び細胞機能障害の兆候は認められなかった。

非臨床試験プログラムから、ノナコグ ベータ ペゴルの薬理、PK 及び毒性の特性は明らかにされたものと考える。

1.5.5　臨床

1.5.5.1　　臨床データパッケージ

ノナコグ ベータ ペゴルの臨床開発計画は、血漿由来 FIX 製剤及び rFIX 製剤の臨床研究に関するヒト用医薬品委員会（CHMP、Committee for Medicinal Products for Human Use）のガイドライン[24,25]や、国際血栓止血学会（ISTH、International Society on Thrombosis and Haemostasis）のガイドライン[26]を含む、現在利用可能な各国／国際的な rFIX 製剤の開発に関するガイドラインに則って検討された。臨床試験はすべて、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の 3 極で合意されたガイドライン〔医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）〕及び世界医師会（World Medical Association）のヘルシンキ宣言〔ヒトを対象とした医学研究の倫理的原則〕に従って実施した。なお、臨床開発プログラムはいずれも国際共同治験として実施された。

ノナコグ ベータ ペゴルの臨床データパッケージを表 1.5-2 に、臨床開発プログラムにおける患者の流れを図 1.5-2 に示す。

グローバル臨床開発プログラムは、治療歴のある血友病 B 患者を対象とする 5 つの完了した臨床試験〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕及び継続実施中の 2 つの臨床試験［3774 試験（継続期間）及び治療歴のない患者を対象とする 3895 試験］から構成されている。欧米での申請と同様に、本邦の製造販売承認申請に際しては、これらの試験のうち完了した 5 試験を評価資料として提出することとした。

有効性評価は、完了した臨床試験〔3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕から得られたデータに基づいて実施した。一方、安全性評価は、完了した臨床試験〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕から得られたデータに基づいて実施し、cut-off date〔小児試験（3774 試験）において全例が主要期間を完了した日〕である 2014 年 4 月 7 日までに臨床試験でノナコグ ベータ ペゴルに曝露された全患者の安全性データが含まれた。進行中の試験〔3774 試験（延長期間）及び 3895 試験〕については、2016 年 1 月 1 日までの死亡、重篤な有害事象及び特に注目すべき医学的事象が含まれた。

表 1.5-2　　ノナコグ ベータ ペゴルの臨床データパッケージ

試験 ID/ 相/ 試験の状況	試験のデザイン	治療 [a]	患者数 [b]/年齢層	プライマリーエンドポイント	実施国 治験期間
治療歴のある患者					
3639/ 第 1 相/ 完了 （評価資料）	*ヒトへの初回投与試験* ノナコグ ベータ ペゴルの 3 用量（25、50 又は 100 IU/kg）の単回投与時の安全性及び薬物動態の評価：多施設共同、非盲検、用量漸増試験	それまで使用していた FIX 製剤及びノナコグ ベータ ペゴル： それぞれ 25、50 又は 100 IU/kg（単回静脈内投与）	患者数：16 例の成人患者（21～55 歳） 薬物動態：15 例	安全性に関するパラメータ：有害事象、特に注目すべき医学的事象、抗体の産生及びインヒビターの発生、身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査及び注射部位反応	実施国： フランス、ドイツ、日本、スペイン、英国、米国 治験期間： 2009 年 8 月～2010 年 7 月
3747/ 第 3 相/ 完了 （評価資料）	*主要試験* 予防治療及び出血治療における安全性、有効性及び薬物動態の評価：多施設共同、単盲検 [c]、非対照、無作為割り付け試験 3 つの治療群：10 又は 40 IU/kg 週 1 回投与による 52 週間の予防治療（無作為割り付け）もしくは 28 週間の出血時治療	*予防治療*： 10 又は 40 IU/kg を週 1 回投与 *出血に対する治療*： 軽度又は中等度の出血には 40 IU/kg、重度の出血には 80 IU/kg を投与	患者数：74 例の青年及び成人患者（13～65 歳） 予防治療群：59 例 出血時治療群：15 例 薬物動態（3 つの異なるロット）：16 例	FIX インヒビター（0.6 BU 以上）の発生率	実施国： フランス、ドイツ、イタリア、日本、マケドニア、マレーシア、オランダ、ロシア、南アフリカ共和国、タイ、トルコ、英国及び米国 治験期間： 2011 年 4 月～2013 年 4 月
3775/ 第 3 相/ 完了 （評価資料）	*3747 試験及び 3773 試験の継続試験* 予防治療及び出血治療における長期安全性及び有効性の評価：多施設共同、非盲検、非対照試験 4 つの治療群：10 又は 40 IU/kg を週 1 回投与による予防治療、80 IU/kg 隔週投与による予防治療もしくは出血時治療 治療群の選択及び試験中の切り替えが可能であった	*予防治療*： 10 又は 40 IU/kg を週 1 回投与、80 IU/kg を隔週投与 *出血に対する治療*： 軽度又は中等度の出血には 40 IU/kg、重度の出血には 80 IU/kg を投与	患者数：71 例の青年及び成人患者（14～66 歳） 予防治療群：66 例 出血時治療群：5 例	FIX インヒビター（0.6 BU 以上）の発生率	実施国： フランス、ドイツ、イタリア、日本、マケドニア、マレーシア、オランダ、ルーマニア、ロシア、南アフリカ共和国、台湾、タイ、トルコ、英国及び米国 治験期間： 2012 年 4 月～2014 年 3 月

a: 出血に対する治療では、治験責任医師の判断により追加投与が行われた。

b: FIX 活性 2%以下の血友病 B 患者

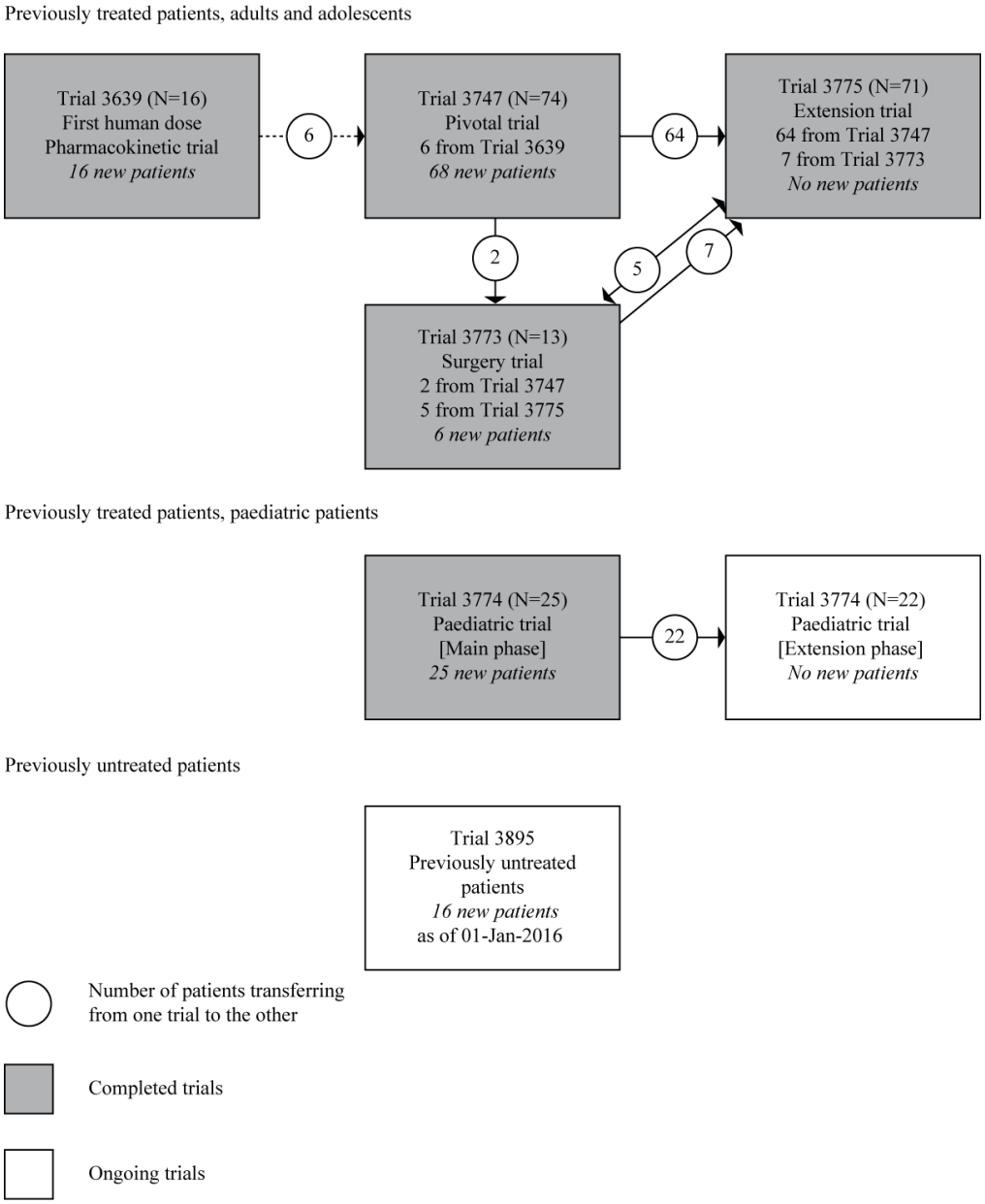
c: 本試験における単盲検とは、予防治療群の患者が 10 又は 40 IU/kg いずれの治療群に割り付けられたか開示されなかったことを意味している。割り付け情報は治験責任医師に対しても開示されなかったが、試験中に FIX 活性を測定する可能性があったことから、治験責任医師は非盲検となった可能性があった。

試験 ID/ 相/ 試験の状況	試験のデザイン	治療 [a]	患者数 [b]/年齢層	プライマリーエンドポイント	実施国 治験期間
治療歴のある患者					
3773/ 第 3 相/ 完了 （評価資料）	*手術試験* 手術期における有効性及び安全性の評価：多施設共同、非盲検、非対照試験	*手術前投与*： 手術当日の 80 IU/kg *手術後投与*： 手術後 1～6 日の手術後期間は 40 IU/kg の 2 回投与が推奨された	患者数：13 例の青年及び成人患者（15～56 歳）	手術中における 4 段階の評価基準による止血効果	実施国： イタリア、マレーシア、ルーマニア、南アフリカ共和国、 台湾、トルコ、英国及び米国 治験期間： 2012 年 6 月～2013 年 12 月
3774/ 第 3 相/ 主要期間 （完了） （評価資料） 延長期間 （進行中） （参考資料）	*小児試験* 予防治療及び破綻出血の治療における安全性、有効性及び薬物動態の評価：多施設共同、非盲検、非対照試験。 試験は 52 週間の主要期間及びその後の延長期間で構成した。 1 つの治療群：40 IU/kg 週 1 回投与による予防治療	*予防治療*： 40 IU/kg を週 1 回投与 *出血に対する治療*： 軽度又は中等度の出血には 40 IU/kg、重度の出血には 80 IU/kg を投与	患者数：25 例の小児患者（1～12 歳） 薬物動態：25 例 22 例が延長期間に移行した。	FIX インヒビター（0.6 BU 以上）の発生率	*主要期間* 実施国： カナダ、ドイツ、イタリア、日本、マレーシア、台湾、英国及び米国 治験期間： 2012 年 5 月～2014 年 4 月
治療歴のない患者					
3895/ 第 3 相/ （進行中） （参考資料）	*治療歴のない患者* 治療歴のない患者を対象として、予防治療及び破綻出血の治療における安全性及び有効性の評価：多施設共同、非盲検、1 群、非対照試験	*予防治療*： 40 IU/kg を週 1 回投与 出血に対する治療： 軽度又は中等度の出血には 40 IU/kg、重度の出血には 80 IU/kg を投与	計画された曝露患者数：50 例	FIX インヒビター（0.6 BU 以上）の発生率	

a: 出血に対する治療では、治験責任医師の判断により追加投与が行われた。

b: FIX 活性 2%以下の血友病 B 患者

c: 本試験における単盲検とは、予防治療群の患者が 10 又は 40 IU/kg いずれの治療群に割り付けられたか開示されなかったことを意味している。割り付け情報は治験責任医師に対しても開示されなかったが、試験中に FIX 活性を測定する可能性があったことから、治験責任医師は非盲検となった可能性があった。



In the completed trials (marked in grey), a total of 115 unique previously treated patients have been exposed to nonacog beta pegol. The majority of the patients participated in more than one trial which is why the sum of patients (N) in the individual trials is higher than the total number of unique patients. The figure shows the flow of patients through the trials, and the number of patients exposed to nonacog beta pegol for the first time in each trial is indicated as number of new patients in italics.

図 1.5-2　　ノナコグ ベータ ペゴルの臨床開発プログラムにおける患者の流れ

1.5.5.2　　臨床試験の概略

1.5.5.2.1　臨床薬理試験［3639 試験、3747 試験、3744 試験（主要期間）］

ヒトへの最初の投与試験（3639 試験）では、25 IU/kg、50 IU/kg 及び 100 IU/kg の 3 用量のノナコグ ベータ ペゴル単回静脈内投与後の薬物動態の用量線形性を検討し、さらに、それまでに使用していた FIX 製剤の薬物動態と比較した。主要試験（3747 試験）では、青年及び成人を対象に 10 IU/kg 及び 40 IU/kg 静脈内投与時の薬物動態を、単回投与時及び定常状態において評価した。小児試験（3774 試験）では、40 IU/kg のノナコグ ベータ ペゴル単回投与時の薬物動態を検討した。

薬物動態評価は、3639 試験の 15 例、3747 試験の 16 例（うち 4 例が 3639 試験に参加）、3774 試験の 25 例を対象に実施した。全体で計 52 例〔小児（0～12 歳）25 例を含む〕においてノナコグ ベータ ペゴル単回投与時の薬物動態を、計 16 例において定常状態（10 IU/kg 及び 40 IU/kg の 3～9 ヵ月間投与後）での薬物動態を評価した。

3639 試験の 3 用量（25 IU/kg、50 IU/kg 及び 100 IU/kg）の AUC 及び $C_{30\ min}$ に基づいてノナコグ ベータ ペゴルの用量線形性を評価した。その結果、この用量範囲内で用量線形性が示された。（Module 2.7.2.3.3 を参照）。さらに 3639 試験では、患者の「以前の FIX 製剤」〔pdFIX 又は rFIX（ベネフィクス®）〕の薬物動態をノナコグ ベータ ペゴルと比較した。ノナコグ ベータ ペゴルの終末相半減期は平均 93 時間であり、患者の「以前の FIX 製剤」と比較して 5 倍長かった（Module 2.7.2.3.4 を参照）。

ノナコグ ベータ ペゴルの静脈内投与後の血漿中 FIX 活性は、単回投与時及び定常状態のいずれにおいても指数関数的な減少を示した。ノナコグ ベータ ペゴルの半減期が長いため、FIX 活性にある程度の累積が認められ、投与前の FIX 活性は単回投与時と比較して定常状態で高かった。

1.5.5.2.2　第 3 相臨床試験［3747 試験、3775 試験、3773 試験、3774 試験（主要期間）］

主要試験（3747 試験）は、ノナコグ ベータ ペゴルの免疫原性の評価を主目的とし、出血エピソードの治療における止血効果、長期間の出血予防治療、FIX 活性、全般的安全性、患者報告アウトカム、薬物動態特性及び医療経済面への影響における臨床的有効性評価を副次的目的として、成人及び青年血友病 B 患者（FIX 活性 2%以下）74 例（日本人 8 例を含む）を対象に実施した。予防治療群 2 群（10 IU/kg 及び 40 IU/kg の週 1 回投与）及び出血時治療群 1 群が設けられ、各患者の投与期間は、予防治療群で 52 週間、出血時治療群で 28 週間であった。その結果、ノナコグ ベータ ペゴルの出血時治療及び定期補充療法における有効性が示され、予測されない安全性の問題は認められなかった。

継続試験（3775 試験）は、ノナコグ ベータ ペゴルの長期投与後の安全性及び有効性を評価する目的で、3747 試験又は 3773 試験に参加した成人及び青年血友病 B 患者（FIX 活性 2%以下）を対象に実施

した。予防治療群 2 群（10 IU/kg 及び 40 IU/kg の週 1 回投与）及び出血時治療群 1 群が設けられ、12 か月以上の投与を行った。計 71 例の患者が組み入れられ、65 例（92%）（青年 14 例及び成人 51 例）が試験を完了した。試験の結果、ノナコグ ベータ ペゴルの出血時治療及び定期補充療法における有効性が示され、予測されない安全性の問題は認められなかった。

手術試験（3773 試験）は、血友病 B 患者（FIX 活性 2%以下）を対象として、手術期におけるノナコグ ベータ ペゴルの有効性及び安全性の評価を行った。3747 試験からの 2 例、3775 試験からの 5 例に新規患者 6 例を加えた計 13 例（15～56 歳）が参加し、計 13 件の大手術が行われた。手術当日にノナコグ ベータ ペゴル 80 IU/kg の手術前単回投与を行い、手術後期間は FIX 活性レベルの測定値又は予測値に基づいて治験責任医師の判断で 40 IU/kg の手術後投与を行った。試験の結果、ノナコグ ベータ ペゴルの手術時の使用に対する有効性が認められ、予測されない安全性の問題は認められなかった。

小児試験（3774 試験）は、ノナコグ ベータ ペゴルの免疫原性の評価を主目的とし、その他の安全性、長期予防治療及び破たん出血エピソード治療における有効性及び薬物動態特性の評価を副次的目的として、治療歴のある 12 歳以下の小児血友病 B 患者（FIX 活性 2%以下）を対象に実施した。主要期間（52 週間）と引き続き行われる任意の延長期間から構成され、各年齢グループの 10 例が 50 曝露日数以上の投与を行う主要期間が完了した時点（cut-off date: 2014 年 4 月 7 日）で、主要な統計解析を実施した報告書を作成した。なお、延長期間は現在進行中であり、本申請においては安全性情報のみを含めることとした。

3774 試験（主要期間）では、40 IU/kg 週 1 回の予防治療を行い、すべての被験者は、軽度又は中等度の出血エピソード時には 40 IU/kg、重度の出血エピソード時には 80 IU/kg の投与を受けた。被験者は 0～6 歳と 7～12 歳の 2 つの年齢グループに分けられ、それぞれ 12 例、13 例の計 25 例（日本人 3 例を含む）が参加し、24 例が完了した。試験の結果、ノナコグ ベータ ペゴルの小児患者における定期補充療法及び出血時治療に対する有効性が示され、予測されない安全性の問題は認められなかった。

上記 4 つの第 3 相試験〔3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕のうち 1 つ以上に参加した 105 例（0～6 歳：12 例、7～12 歳：13 例、13～17 歳：9 例、18～70 歳：62 例）を有効性評価対象集団とした。その結果、いずれの年齢グループにおいても定期補充療法、出血時治療及び手術時の使用において有効性が認められ、概して予測されないような安全性上の問題は認められなかった。また、これらの試験に参加した治療歴のある血友病 B 患者において、ノナコグ ベータ ペゴル投与による FIX インヒビターの発生も認められなかった。

1.5.6　特長及び有用性

1.5.6.1　　アンメットメディカルニーズ

血友病 B 患者の出血予防治療においては、最近開発された半減期の長い FIX 製剤により、FIX 活性レベルをさらに高値で維持できるようになったが、ベネフィクス® 100 IU/kg の週 1 回投与後の年間出血率の中央値は 2.0[27]、オルプロリクス® 50 IU/kg の週 1 回及び 100 IU/kg の 10 日に 1 回投与後の年間出血率（中央値）はそれぞれ 3.0 及び 1.4[28]と、必ずしも出血を完全に抑制するまでには至っていない。さらに、現在では関節出血の予防に要する FIX 活性レベルについて議論がされており、目標とするトラフ値を 15%～20%に設定することが推奨され[10,12]、さらに、因子活性レベルを 15%以上に維持することにより関節出血が発生しないとする研究もある[13]。しかしながら、半減期延長型製剤による出血予防治療により FIX のトラフ値を 15%に維持しても、なお関節出血が発生すると予測している研究もある[14]。これらより、関節出血の予防にはより高いトラフ値（軽症血友病 B 患者と同程度：FIX 活性が 5～40%）を維持することが可能な FIX 製剤が必要であると考えられる。

また、血友病患者は、一般に、予防治療を行っている場合でも、外傷出血に対する懸念から水泳やサイクリング等、衝突の機会の少ない種類のスポーツを行うよう推奨されている[12]が、実際には出血障害のない人々と同様に、サッカー、アメリカン・フットボール、武術などのより衝突の機会の多い種類のスポーツに参加することを希望しているとする報告もある[29]。これを可能にするためには、より高い FIX 活性レベルを維持する必要がある。

出血時治療においても、特に関節出血が発生した場合は FIX 活性を 1～2 日間 40%～60%に保つことが推奨される[11]が、既承認の FIX 製剤では、必ずしもこのように高い活性レベルが得られるわけではない。

また、現在の血友病 B 患者の手術期治療では、手術創が治癒するまでの期間十分な止血効果が得られる血漿中 FIX レベルを維持するため、ボーラス投与の頻回反復及び／又は持続輸注を行う必要がある[11]。既承認の FIX 製剤を使用する場合は、その薬物動態特性のために手術中及び手術後期間において FIX 活性レベルを頻回にモニタリングする必要がある[15,16,17]。

以上より、半減期延長型 FIX 製剤が複数存在する現在でも、さらに高い FIX 活性レベルを長時間にわたり維持でき、出血障害のない人々により近い生活を可能とする FIX 製剤に対するアンメットメディカルニーズが存在すると考えられる。

1.5.6.2　　有用性と臨床的位置づけ

ノナコグ ベータ ベゴルの重要な特徴は、既承認の FIX 製剤に比べ同等もしくはより長い半減期と高い回収率（投与した単位当たりの FIX レベルの変化量）を有することである。この特徴により、ノナ

コグ ベータ ベゴルは、40 IU/kg の週 1 回投与という簡便な投与方法で高い FIX 活性を継続的に維持することができる。さらに、高い FIX レベルにより出血予防、止血効果及び手術期の止血管理において、既承認の FIX 製剤と同等もしくはより高い効果が期待できる。ノナコグ ベータ ベゴルは、週 1 回 40 IU/kg の定期投与により、定常状態の FIX 活性のトラフ値は、成人及び 13 歳以上の青年患者で 27%、7～12 歳の患者で 19%、0～6 歳の患者において 15%であった。この結果は、ノナコグ ベータ ベゴル 40 IU/kg 週 1 回投与後の FIX 活性が、いずれの年齢グループにおいても関節出血及び微小出血を予防できる理論上の閾値である 15%を常に上回ることを示している。13 歳以上の患者では週 7 日のうち 5.4 日（約 80%）、小児では 2.3 日（約 33%）において、FIX 活性レベルは非血友病者の範囲（40%超）内であった[30]。

ノナコグ ベータ ベゴル 40 IU/kg 週 1 回投与はすべての年齢グループにおいて良好な出血予防効果を示した。年間出血率の中央値は低く、成人及び 13 歳以上の青年患者で 1.04、12 歳以下の小児患者で 1.0 であった。自然出血のみで見ると、年間出血率の中央値は、いずれの年齢グループでも 0.0 であり[31,32]、高い出血予防効果が得られた。40 IU/kg の週 1 回予防投与を受けていた 54 例（成人／青年及び小児を含む）のうち、39 例（72%）は約 1 年の投与期間中、自然出血を発現しなかった。

標的関節は出血予防治療が適切でない、あるいは止血管理が十分でない状態の指標であり、血友病患者の重要なアンメットメディカルニーズである。ノナコグ ベータ ベゴル 40 IU/kg 週 1 回投与により、すべての年齢グループの患者において標的関節の改善が見られ[33]、67%の患者が標的関節に出血を発現しなかった。さらに、ISTH の標的関節解消の基準（連続 12 か月間の当該関節における出血が 2 回以下）[34]を用いると、40 IU/kg 投与群の成人及び 13 歳以上の青年期患者では 20 の標的関節のうち 18（90%）が標的関節とはみなされなくなった。小児患者では、2 例の患者が 2 つの標的関節を有していたが、ノナコグ ベータ ベゴルの 40 IU/kg 週 1 回投与により標的関節は解消された。この結果は、ノナコグ ベータ ベゴル 40 IU/kg の週 1 回投与による予防治療により、重度に障害を受けた関節が繰り返し出血することを予防することができることを示している。

ノナコグ ベータ ベゴル 40 IU/kg 週 1 回予防治療は、さらに健康関連 QoL（HRQoL）の改善をもたらした[31, 35]。40 IU/kg 投与群の成人（17 歳以上）患者では、血友病用の HRQoL 調査票である HAEM-A-QOL 調査票の総スコアでも、EQ-5D VAS のスコアでも有意な改善が認められた（それぞれ p=0.017 及び p=0.030）。HEAM-A-QOL の総スコアの改善は、HAEM-A-QOL の「気分（Feeling）」、「スポーツ（Sport）」及び「パートナーシップ（Partnership）」の各ドメインにおける有意な改善によるものであった。ノナコグ ベータ ベゴル 40 IU/kg 週 1 回予防投与群で認められた QoL の改善は、週 1 回注射という簡便さに加え、ノナコグ ベータ ベゴルの患者に対するベネフィットを支持するものである。これらの所見は、ノナコグ ベータ ベゴル 40 IU/kg 週 1 回予防投与により得られる高い FIX 活性レベルにより、

患者が過去にはできないと考えられていた活動（特にスポーツ及びレジャー活動）を可能にすることを示唆するものである。

すべての臨床試験及びすべての年齢グループにおいて、40 IU/kg のノナコグ ベータ ベゴルによる出血治療は有効であった。臨床試験プログラム全体におけるノナコグ ベータ ベゴルの出血治療の成功率は 93%であった。40 IU/kg 週 1 回投与を受けていた成人及び 13 歳以上の青年では出血の 99%、12 歳以下の小児では出血の 86%が 40 IU/kg の 1 回投与で止血した [31,32]。

ノナコグ ベータ ベゴルの出血抑制効果は大手術においても認められた。3773 試験において 13 例の患者で 13 の大手術が行われた。この試験において、13 の大出術のすべてにおいて術中の止血成功率は 100%であったことから、ノナコグ ベータ ベゴルの手術における止血効果が確認された。すべての手術において、手術前日にノナコグ ベータ ベゴル 80 IU/kg を投与したが、手術当日に追加投与を必要とした患者はいなかったことから、ノナコグ ベータ ベゴル 80 IU/kg の手術前投与は有効であると考えられる。術後 1～6 日における投与回数の中央値は 2 回（範囲：0～4 回）、術後 7～13 日では 1.5（0～3 回）であった。これらの結果は、ノナコグ ベータ ベゴルでは従来の FIX 製剤のような持続注入を必要とせず、少ない投与回数、最小の消費量（術前とも術後）で、血友病 B 患者の大手術が行えることを示唆している。これにより、術後の入院期間を短縮することが可能となる[36]。

以上のように、ノナコグ ベータ ベゴル 40 IU/kg 週 1 回投与の重要なベネフィットは、重要なアンメットメディカルニーズである標的関節の改善がすべての年齢グループにおいてみられることである。さらに、ノナコグ ベータ ベゴルは出血治療、出血予防、周術期の止血管理、さらに健康関連 QoL において臨床的に意義のあるベネフィットを提供する。ノナコグ ベータ ベゴルは出血のリスク及び出血に伴う畏れを解消又は軽減し、疾患に伴う患者の負担及び血友病 B に関連する共存疾患の影響を軽減するという治療のニーズを満たす薬剤である。これらのベネフィットにより、患者に対し通常により近い社会的及び身体的機能を提供できると期待される。

これまでの FIX 製剤の多くは、血中の FIX 活性レベル及び患者の状態に応じて投与量及び投与頻度を調整する必要がある。ノナコグ ベータ ペゴルは用量調節を必要とせず、成人においても小児においても、40 IU/kg の週 1 回投与というシンプルな用法用量で出血抑制及び出血治療が可能であることから、治療に対する患者の負担を軽減することができる。

ノナコグ ベータ ペゴルは半減期が長く、40 IU/kg の週 1 回投与により、30%程度の高い FIX 活性レベルがほとんどの治療期間にわたり維持されるため、血友病 B 患者の予防治療の改善、出血治療の簡素化、及び手術期における止血コントロールの簡素化をもたらし、血友病 B 患者の治療の負担を軽減

し、血友病患者が出血障害のない人により近い活動を行うことを可能とし、QoL の改善に貢献すると期待される。

これらのことから、以下により本邦でノナコグ ベータ ペゴルの製造販売承認を申請することとした。

申請する製剤：

レフィキシア静注用 500
レフィキシア静注用 1000
レフィキシア静注用 2000

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：

本剤を添付の専用溶解用液全量で溶解し、患者の状態に応じて 4 mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。
定期的に投与する場合、通常、成人及び小児に対して体重 1 kg 当たり 40 国際単位を週 1 回投与する。
出血時に投与する場合は、通常、1 回体重 1 kg 当たり 40 国際単位を投与する。
大手術においては、術前に体重 1 kg 当たり 80 国際単位を投与する。術後最初の 7 日間は必要に応じ、体重 1 kg 当たり 40 国際単位を 1~3 日間隔で 2 回まで追加投与し、その後止血・治癒するまで週 1 回追加投与する。
小手術（抜歯を含む）における出血抑制には、術前に体重 1 kg 当たり 40 国際単位を投与し、必要に応じて追加投与を行う。

1.5.7 参考文献

1 Franchini M, Mannucci PM. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. Orphanet J Rare Dis 2012; 7:24.

2 Giannelli F, Green PM, Sommer SS, Poon M, Ludwig M, Schwaab R et al. Haemophilia B: database of point mutations and short additions and deletions--eighth edition. Nucleic Acids Res 1998; 26(1):265-268.

3 Green PM, Montandon AJ, Ljung R, Bentley DR, Nilsson IM, Kling S et al. Haemophilia B mutations in a complete Swedish population sample: a test of new strategy for the genetic counselling of diseases with high mutational heterogeneity. Br J Haematol 1991; 78(3):390-397.

4 Kling S, Ljung R, Sjorin E, Montandon J, Green P, Giannelli F et al. Origin of mutation in sporadic cases of haemophilia-B. Eur J Haematol 1992; 48(3):142-145.

5 Ljung RC, Sjorin E. Origin of mutation in sporadic cases of haemophilia A. Br J Haematol 1999; 106(4):870-874.

6 Montandon AJ, Green PM, Bentley DR, Ljung R, Kling S, Nilsson IM et al. Direct estimate of the haemophilia B (factor IX deficiency) mutation rate and of the ratio of the sex-specific mutation rates in Sweden. Hum Genet 1992; 89(3):319-322.

7 瀧正志：血液凝固異常症全国調査．平成 27 年度報告書．財団法人エイズ予防財団．2015

8 福井　弘、田中一郎．血友病の疫学．藤巻道男、長尾 大（編集）、血友病の診療、血液製剤調査機構、東京：宇宙堂八木書店、1993: 7-16.

9 Arun B, Kessler CM. Clinical manifestations and therapy of the hemophiliac. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN, ed. Hemostasis and Thrombosis, 4th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 815-24.

10 Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. Blood 2015; 125(13):2038-2044

11 Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2013; 19(1):e1-47.

12 Skinner MW. WFH: closing the global gap--achieving optimal care. Haemophilia 2012; 18 Suppl 4:1-12

13 den Uijl IE, Fischer K, van der Bom JG, Grobbee DE, Rosendaal FR, Plug I. Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. Haemophilia 2011; 17(1):41-44

14 Soucie M. , Monahan PE,Mazepa M,Kulkarni R,Konkle BA and on behalf of U.S.Hemophilia Treatment Center Network. Relations between factor activity level and joint bleeding in a large cohort of males with mild and moderate hemophilia in the United States. JTH 2015; 13 (Suppl. 2): 157.

15 BeneFIX® [prescribing information]. Philadelphia, PA: Wyeth Pharmaceuticals Inc; Revised March 2012. Available at: http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=85faa5bc-cee5-4ef1-8d80-bdbcb7eba1e4.

16 RIXUBIS [prescribing information]. Westlake Village, CA: Baxter Healthcare Corporation; 2013. Available at: http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM358875.pdf.

17 Biogen Idec Inc. ALPROLIX™ [prescribing information]. Cambridge, MA: Biogen Idec Inc; 2015. Available at: http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM391049.pdf.

18 High KA. Factor IX: molecular structure, epitopes, and mutations associated with inhibitor formation. Adv Exp Med Biol 1995; 386:79-86.

19 Warrier I. Management of haemophilia B patients with inhibitors and anaphylaxis. Haemophilia 1998; 4(4):574-576

20 Warrier I, Lusher JM. Development of anaphylactic shock in haemophilia B patients with inhibitors. Blood Coagul Fibrinolysis 1998; 9 Suppl 1:S125-S128

21 Warrier I. Inhibitors in hemophilia B. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, editors. Textbook of Hemophilia. Blackwell Publishing, 2006: 97-100.

22 Chitlur M, Warrier I, Rajpurkar M, Lusher JM. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). Haemophilia 2009; 15(5):1027-1031.

23 EMA. CHMP Safety Working Party's response to the PDCO regarding the use of PEGylated drug products in the paediactric population. EMA/CHMP/SWP/647258/2012. November 2012.

24 EMEA/CHMP/BPWP/144552/2009. Committee for medicinal products for human use (CHMP), Guideline on the Clinical Investigation of Recombinant and Human Plasma-derived Factor IX Products (draft). 2009.

25 EMA/CHMP/BPWP/144552/2009. Committee for medicinal products for human use (CHMP), Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products (final). 2011.

26 Scientific and Standardization Committee of ISTH. The Design and Analysis of Pharmacokinetic Studies of Coagulation Factors. Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH Manuscript. 2001.

27 Pfizer Announces Positive Top-Line Results From Phase 3 Study Of NONACOG ALFA (BeneFIX®) Once-Weekly Prophylaxis For Hemophilia B, Once-Weekly Prophylaxis Treatment with BeneFIX® Significantly Reduced Annualized Bleeding Rate Compared to On-Demand Treatment http://press.pfizer.com/press-release/pfizer-announces-positive-top-line-results-phase-3-study-nonacog-alfa-benefix-once-wee. 16 July 2014

28 Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. N Engl J Med 2013; 369(24):2313-2323.

29 Forsyth AL et al. Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO) Study: survey methodology and population demographics. Haemophilia 2014; 20:44–51

30 Tiede A, Abdul-Karim F, Carcao M, Persson P, Clausen WH, Kearney S, et al. Pharmacokinetics of a novel extended half-life glycoPEGylated factor IX, nonacog beta pegol (N9-GP) in previously treated patients with haemophilia B: results from two phase 3 clinical trials. Haemophilia. 2017.

31 Collins PW, Young G, Knobe K, Karim FA, Angchaisuksiri P, Banner C, et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. Blood. 2014;124(26):3880-6.

32 Carcao M, Zak M, Abdul Karim F, Hanabusa H, Kearney S, Lu MY, et al. Nonacog beta pegol in previously treated children with hemophilia B: results from an international open-label phase 3 trial. J Thromb Haemost. 2016;14(8):1521-9.

33 Negrier C, Young G, Abdul Karim F, Collins PW, Hanabusa H, Colberg T, et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX (nonacog beta pegol) in haemophilia B: assessment of target joints in multinational phase 3 clinical trials. Haemophilia. 2016;22(4):507-13.

34 Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2014;12(11):1935-9.

35 Chowdary P, Kearney S, Regnault A, Hoxer CS, Yee DL. Improvement in health-related quality of life in patients with haemophilia B treated with nonacog beta pegol, a new extended half-life recombinant FIX product. Haemophilia. 2016;22(4):e267-74.

36 Escobar MA, Tehranchi R, Karim FA, Caliskan U, Chowdary P, Colberg T, et al. Low-factor consumption for major surgery in haemophilia B with long-acting recombinant glycoPEGylated factor IX. Haemophilia. 2016.

ノナコグ ベータ ペゴル（遺伝子組換え）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
付録 2
1.6.1 外国における許可及び使用状況 3
1.6.2 企業中核データシート（CCDS） 4

付録

企業中核データシート（CCDS）

1.6.1　外国における許可及び使用状況

ノナコグ ベータ ペゴル［一般名：ノナコグ ベータ ペゴル（遺伝子組換え）］は、デンマークのノボ ノルディスク社が開発したペグ化遺伝子組換え型血液凝固第 IX 因子製剤である。

ノナコグベータペゴルは、2018 年 3 月 28 日現在、以下の国・地域にて承認されている。

承認された国/地域	申請年月日	承認年月日
米国	2016 年 5 月 16 日	2017 年 5 月 31 日
欧州	2016 年 1 月 7 日	2017 年 6 月 2 日
スイス	2016 年 3 月 1 日	2017 年 9 月 5 日
カナダ	2016 年 12 月 9 日	2017 年 11 月 29 日

1.6.2　企業中核データシート（CCDS）

本剤の CCDS を添付する。

Company Core Data Sheet

[TRADENAME]

CCDS

Author
Novo Nordisk A/S
Regulatory Affairs

Table of Contents

Page

[redacted]

3～42ページは非開示

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

Refixia 500 IU powder and solvent for solution for injection
Refixia 1000 IU powder and solvent for solution for injection
Refixia 2000 IU powder and solvent for solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Refixia 500 IU powder and solvent for solution for injection
Each vial contains nominally 500 IU nonacog beta pegol*.
After reconstitution, 1 ml of Refixia contains approximately 125 IU nonacog beta pegol.

Refixia 1000 IU powder and solvent for solution for injection
Each vial contains nominally 1000 IU nonacog beta pegol*.
After reconstitution, 1 ml of Refixia contains approximately 250 IU nonacog beta pegol.

Refixia 2000 IU powder and solvent for solution for injection
Each vial contains nominally 2000 IU nonacog beta pegol*.
After reconstitution, 1 ml of Refixia contains approximately 500 IU nonacog beta pegol.

*recombinant human factor IX, produced in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology, covalently conjugated to a 40 kDa polyethylene-glycol (PEG).

The potency (International Units) is determined using the European Pharmacopeia one-stage clotting test. The specific activity of Refixia is approximately 152 IU/mg protein.

Refixia is a purified recombinant human factor IX (rFIX) with a 40 kDa polyethylene-glycol (PEG) selectively attached to specific N-linked glycans in the rFIX activation peptide. Upon activation of Refixia, the activation peptide including the 40 kDa polyethylene-glycol moiety is cleaved off, leaving the native activated factor IX molecule. The primary amino acid sequence of the rFIX in Refixia is identical to the Ala148 allelic form of human plasma-derived factor IX. No additives of human or animal origin are used in the cell culture, purification, conjugation, or formulation of Refixia.

Excipient with known effect
Less than 1 mmol sodium (23 mg) per vial.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder and solvent for solution for injection.

The powder is white to off-white.

The solvent is clear and colourless.

pH: 6.4.

Osmolality: 272 mOsmol/kg.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment and prophylaxis of bleeding in patients 12 years and above with haemophilia B (congenital factor IX deficiency).

4.2 Posology and method of administration

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

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

Treatment monitoring
Routine monitoring of factor IX activity levels for the purpose of dose adjustment is not necessary. In the clinical trial programme, dose adjustment was not performed. Mean steady state factor IX trough levels above 15% were observed for all age groups, see section 5.2 for details.

Due to the interference of polyethylene glycol (PEG) in the one-stage clotting assay with various aPTT reagents, it is recommended to use a chromogenic assay (e.g. Rox Factor IX or Biophen) when monitoring is needed. If a chromogenic assay is not available, it is recommended to use a one-stage clotting assay with an aPTT reagent (e.g. Cephascreen) qualified for use with Refixia. For modified long-acting factor products it is known that the one-stage clotting assay results are highly dependent on the aPTT reagent and reference standard used. For Refixia some reagents will cause underestimation (30–50%), while most silica containing reagents will cause severe overestimation of the factor IX activity (more than 400%). Therefore, silica based reagents should be avoided. Use of a reference laboratory is recommended when a chromogenic assay or a qualified one-stage clotting assay is not available locally.

Posology
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).

Prophylaxis
40 IU/kg body weight once weekly.
Adjustments of doses and administration intervals may be considered based on achieved FIX levels and individual bleeding tendency. The trough levels achieved with the weekly 40 IU/kg dosing regimen are summarised in section 5.2.

Patients on prophylaxis who forget a dose are advised to take their dose upon discovery and thereafter continue with the usual once weekly dosing schedule. A double dose should be avoided.

On-demand treatment
Dose and duration of the substitution therapy depend on the location and severity of the bleeding, see Table 1 for dosing guidance in bleeding episodes.

Table 1 Treatment of bleeding episodes with Refixia

Degree of haemorrhage	**Recommended dose IU/kg of Refixia**	**Dosing recommendations**

Early haemarthrosis, muscle bleeding or oral bleeding. More extensive haemarthrosis, muscle bleeding or haematoma.	40	A single dose is recommended.
Severe or life threatening haemorrhages.	80	Additional doses of 40 IU/kg can be given.

Surgery
The dose level and dosing intervals for surgery depend on the procedure and local practice. General recommendations are provided in Table 2.

Table 2 Treatment in surgery with Refixia

Type of surgical procedure	**Recommended dose IU/kg body weight**	**Dosing recommendations**
Minor surgery including tooth extraction.	40	Additional doses can be given if needed.
Major surgery.	80	Pre-operative dose.
	40	Consider two repeated doses of 40 IU/kg (in 1–3 day intervals) within the first week after surgery. Due to the long half-life of Refixia, the frequency of dosing in the post-surgical period may be extended to once weekly after the first week until bleeding stops and healing is achieved.

Paediatric population
The dose recommendations in adolescents (12–18 years) are the same as for adults: 40 IU/kg body weight. The long-term safety of Refixia in children below 12 years has not yet been established.

Method of administration
Intravenous use.

Refixia is administered by intravenous bolus injection over several minutes after reconstitution of the powder for injection with the histidine solvent. The rate of administration should be determined by the patient's comfort level up to a maximum injection rate of 4 ml/min.

For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

In case of self-administration or administration by caregiver appropriate training is needed.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance 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 Refixia. 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.

In case of shock, standard medical treatment for shock should be implemented.

Inhibitors
After repeated treatment with human coagulation factor IX (rDNA) 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 administrations 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.

In case of residual FIX activity levels, there is a risk of interference when performing the Nijmegen modified Bethesda assay for inhibitor testing. Therefore a pre-heating step or a wash-out is recommended in order to ensure detection of low-titre inhibitors.

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 Refixia should be weighed against the risk of these complications.

Cardiovascular event
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
Refixia is not indicated for use in children (below 12 years). The listed warnings and precautions apply both to adults and adolescents (12–18 years).

Sodium content
This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per vial, i.e. it is essentially "sodium-free".

Record of use
It is strongly recommended that every time that Refixia 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 (rDNA) 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 breastfeeding is not available. Therefore, factor IX should be used during pregnancy and lactation only if clearly indicated.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Refixia 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 with recombinant factor IX products 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.

Very rarely development of antibodies to hamster protein with related hypersensitivity reactions 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 is 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 products like Refixia is rarely associated with such adverse reactions.

Tabulated list of adverse reactions
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.

A total of 115 previously treated male patients with moderate or severe haemophilia B have been exposed to Refixia for a total of 170 patient years in the completed clinical trials.

Table 3 Frequency of adverse reactions in clinical trials

System Organ Class	Adverse reaction	Frequency
Immune system disorders	Hypersensitivity Anaphylaxis Inhibitors	Uncommon Unknown Unknown
Cardiac disorders	Palpitations	Uncommon
Gastrointestinal disorders	Nausea	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders	Pruritus*	Common
General disorders and administration site conditions	Fatigue Hot flush Injection site reactions**	Common Uncommon Common

*Pruritus includes the terms pruritus and ear pruritus
**Injection site reactions include injection site pain, infusion site pain, injection site swelling, injection site erythema and injection site rash.

Description of selected adverse reactions
In an ongoing trial in previously untreated patients, anaphylaxis has occurred in close temporal association with development of factor IX inhibitors following treatment with Refixia. There are insufficient data to provide information on inhibitor incidence in previously untreated patients.

Paediatric population
Refixia is indicated for patients 12 years and above. No difference in the safety profile of Refixia was observed between previously treated adolescent (12–18 years) and adult patients.

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

Overdoses up to 169 IU/kg have been reported in clinical trials. No symptoms associated with overdoses have been reported.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antihaemorrhagics, blood coagulation factor IX, ATC code: B02BD04.

Mechanism of action
Refixia is a purified recombinant human factor IX (rFIX) with a 40 kDa polyethylene-glycol (PEG) conjugated to the protein. The average molecular weight of Refixia is approximately 98 kDa and the molecular weight of the protein moiety alone is 56 kDa. Upon activation of Refixia, the activation peptide including the 40 kDa polyethylene-glycol moiety is cleaved off, leaving the native activated factor IX molecule.

Factor IX is a single chain glycoprotein. It is a vitamin-K dependent coagulation factor and it is synthesised in the liver. Factor IX is activated by factor XIa and by factor VII/tissue factor complex. Activated factor IX, in combination with activated factor VIII, activates factor X. Activated factor X converts prothrombin into thrombin. Thrombin then converts fibrinogen into fibrin and a clot is formed. 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 are increased, thereby enabling a temporary correction of the factor deficiency and correction of the bleeding tendencies.

Clinical efficacy
The completed clinical trial programme included one phase 1 trial and four phase 3 multicentre, non-controlled trials.

Prophylaxis
Fifty-four of the patients across all age-groups were treated with a weekly prophylactic dose of 40 IU/kg where 23 (43%) of these patients had no bleeding episodes.

Pivotal trial
The pivotal trial included 74 adolescent (13–17 years) and adult (18–65 years) previously treated patients. The trial included one open-label on-demand arm with treatment for approximately 28 weeks and two prophylaxis treatment arms with single-blind randomisation to either 10 IU/kg or 40 IU/kg once-weekly for approximately 52 weeks. When comparing the 10 IU/kg and 40 IU/kg treatments, the annualised bleeding rate for patients in the 40 IU/kg arm was found to be 49% lower than the bleeding rate (95% CI: 5%;73%) for patients in the 10 IU/kg arm ($p<0.05$).

The median (IQR) overall annual bleeding rate (ABR) in patients (13–65 years) treated with a prophylactic dose of 40 IU/kg once weekly was 1.04 (0.00; 4.01) whereas the traumatic ABR was 0.00 (0.00; 2.05), joint ABR was 0.97 (0.00; 2.07) and spontaneous ABR was 0.00 (0.00; 0.99).
Of note, ABR is not comparable between different factor concentrates and between different clinical studies.

In this pivotal trial in adolescent and adult patients, there were 70 breakthrough bleeding episodes for 16 out of 29 patients in the 40 IU/kg prophylaxis arm. The overall success rate for treatment of breakthrough bleeds was 97.1% (67 out of 69 evaluated bleeds). A total of 69 (98.6%) of the 70 bleeding episodes were treated with one injection. Bleeding episodes were treated with Refixia at 40 IU/kg for mild or moderate bleeds.

In 29 adult and adolescent patients treated, 13 patients with 20 target joints were treated for one year with a weekly prophylactic dose of 40 IU/kg. Eighteen out of these 20 joints (90%) were no longer considered target joints at the end of the trial.

On-demand treatment
In the pivotal trial there was a non-randomised arm where 15 patients were treated in an on-demand regimen with 40 IU/kg for mild or moderate bleeds and 80 IU/kg for severe bleeds. The overall success rate (defined as excellent or good) for treatment of bleeds was 95% with 98% of the bleeds treated with one or two injections.

Paediatric population
The use of Refixia in children below 12 years is not indicated (see section 4.2 for information on paediatric use).

A trial including 25 paediatric previously treated patients (ages 0–12 years) who received a prophylactic dose 40 IU/kg once weekly was performed.
In children aged 0–12 years, the median (IQR) annualised bleeding rate was 1.0 (0.00; 2.06) and the spontaneous bleeding rate was 0.00 (0.00; 0.00).

For treatment of bleeds in paediatrics, the overall success rate (defined as excellent or good) was 93% (39 out of 42 bleeds), where 36 (86 %) of the bleeds were resolved with 1 injection, and 5 (12%) of the bleeds were resolved with 2 injections of Refixia.

The European Medicines Agency has deferred the completion of the study with Refixia in previously untreated patients (see section 4.2 for information on paediatric use).

Overall haemostatic efficacy
Bleeding episodes were treated with Refixia at 40 IU/kg for mild or moderate bleeds or 80 IU/kg for severe bleeds, where one bleed was evaluated as severe. An overall assessment of haemostatic efficacy was performed by the patient or caretaker (for home treatment) or study site investigator (for treatment under health care professional supervision) using a 4-point scale of excellent, good, moderate, or poor. The overall success rate (defined as excellent or good) for treatment of bleeds was 93% (551 out of 591). Of the 597 treated bleeds observed in 79 (75%) of the 105 patients, 521 (87%) of the bleeds were resolved with 1 injection and 60 (10%) of the bleeds were resolved with 2 injections of Refixia.

The success rate and dose needed for treatment of the bleeding episodes were independent of the localisation of the bleed. The success rate for treatment of bleeding episodes was also independent of whether the bleed was traumatic or spontaneous of nature.

Surgery
Three trials of which one trial was a dedicated surgery trial included in total 15 major and 26 minor surgery procedures (patients aged 13 to 56 years). Haemostatic effect of Refixia during surgery was confirmed with a success rate of 100% in the 15 major surgeries in the trials. All evaluated minor surgeries were performed successfully.

In a dedicated surgery trial, the efficacy analysis included 13 major surgical procedures performed in 13 previously treated adult and adolescent patients. The procedures included 9 orthopaedic, 1 gastrointestinal, and 3 surgeries in the oral cavity. The patients received 1 pre-operative injection of 80 IU/kg on the day of surgery, and post-operatively, injections of 40 IU/kg. A pre-operative dose of 80 IU/kg Refixia was effective and no patients required additional doses on the day of surgery. In the post-surgery period Day 1 to 6 and Day 7 to 13, the median number of additional 40 IU/kg doses administered was 2.0 and 1.5, respectively. The mean total consumption of Refixia during and after surgery was 241 IU/kg (range: 81–460 IU/kg).

5.2 Pharmacokinetic properties

Refixia has a prolonged half-life compared to unmodified factor IX. All pharmacokinetic studies with Refixia were conducted in previously treated patients with haemophilia B (factor IX ≤2%). The analysis of plasma samples was conducted using the one-stage clotting assay.

Steady state pharmacokinetic parameters for adolescents and adults are shown in Table 4

Table 4 Steady state pharmacokinetic parameters of Refixia (40 IU/kg) in adolescents and adults (geometric mean (CV%))

PK Parameter	**13–17 years N=3**	**≥18 years N=6**
Half-life ($t_{1/2}$) (hours)	103 (14)	115 (10)
Incremental Recovery (IR) (IU/ml per IU/kg)	0.018 (28)	0.019 (20)
Area under the curve $(AUC)_{0\text{-}168h}$ (IU*hours/ml)	91 (22)	93 (15)
Clearance (CL) (ml/hour/kg)	0.4 (17)	0.4 (11)
Mean residence time (MRT) (hours)	144 (15)	158 (10)

Volume of distribution (Vss) (ml/kg)	61 (31)	66 (12)
Factor IX activity 168 h post dosing (IU/ml)	0.29 (19)	0.32 (17)

Clearance = body weight adjusted clearance; Incremental recovery = incremental recovery 30 min post dosing, Volume of distribution = body weight adjusted volume of distribution at steady state. CV = coefficient of variation.

All patients assessed in the steady state pharmacokinetic session had factor IX activity levels above 0.24 IU/ml at 168 hours post dosing with a weekly dose of 40 IU/kg.

Single-dose pharmacokinetic parameters of Refixia are listed by age in Table 5. The use of Refixia in children below 12 years is not indicated.

Table 5 Single-dose pharmacokinetic parameters of Refixia (40 IU/kg) by age (geometric mean (CV%))

PK Parameter	**0–6 years N=12**	**7–12 years N=13**	**13–17 years N=3**	**≥18 years N=6**
Half-life ($t_{1/2}$) (hours)	70 (16)	76 (26)	89 (24)	83 (23)
Incremental Recovery (IR) (IU/ml per IU/kg)	0.015 (7)	0.016 (16)	0.020 (15)	0.023 (11)
Area under the curve $(AUC)_{inf}$ (IU*hours/ml)	46 (14)	56 (19)	80 (35)	91 (16)
Clearance CL (ml/hour/kg)	0.8 (13)	0.6 (22)	0.5 (30)	0.4 (15)
Mean residence time (MRT) (hours)	95 (15)	105 (24)	124 (24)	116 (22)
Volume of distribution (Vss) (ml/kg)	72 (15)	68 (22)	59 (8)	47 (16)
Factor IX activity 168 h post dosing (IU/ml)	0.08 (16)	0.11 (19)	0.15 (60)	0.17 (31)

Clearance = body weight adjusted clearance; Incremental recovery = incremental recovery 30 min post dosing, Volume of distribution = body weight adjusted volume of distribution at steady state. CV = coefficient of variation.

As expected, body weight adjusted clearance in paediatric and adolescent patients was higher compared to adults. No dose adjustment was required for paediatric or adolescent patients in clinical trials.

The mean trough levels at steady state are presented in Table 6; based on all pre-dose measurements taken every 8 weeks at steady state for all patients on once weekly dosing of 40 IU/kg. The use of Refixia in children below 12 years is not indicated.

Table 6 Mean of trough levels* of Refixia (40 IU/kg) at steady state

	0–6 years	**7–12 years**	**13–17 years**	**18–65 years**

	N=12	N=13	N=9	N=20
Estimated mean factor IX trough levels IU/ml (95% CI)	0.15 (0.13;0.18)	0.19 (0.16;0.22)	0.24 (0.20;0.28)	0.29 (0.26;0.33)

* Factor IX trough levels = factor IX activity measured prior to next weekly dose (5 to 10 days post dosing) at steady state.

Pharmacokinetics were investigated in 16 adult and adolescent patients of which 6 were normal weight (BMI 18.5–24.9 kg/m^2) and 10 were overweight (BMI 25–29.9 kg/m^2). There were no apparent differences in the pharmacokinetic profiles between normal weight and overweight patients.

5.3 Preclinical safety data

In a repeat dose toxicity study in monkeys, mild and transient body tremors were seen 3 hours post dosing and abated within 1 hour. These body tremors were seen at doses of Refixia (3,750 IU/kg), which were more than 90 times higher than the recommended dose for humans (40 IU/kg). No mechanism behind the tremors was identified. Tremors have not been reported in the clinical trials.

Non-clinical data reveal no concern for humans based on conventional safety pharmacology and repeated dose toxicity studies in rats and monkeys.

In repeat dose toxicity studies in rats and monkeys, 40 kDa polyethylene-glycol (PEG) was detected by immunohistochemical staining in epithelial cells of choroid plexus in the brain. This finding was not associated with tissue damage or abnormal clinical signs.

In distribution and excretion studies in mice and rats, the 40 kDa polyethylene-glycol (PEG) moiety of Refixia was shown to be widely distributed to and eliminated from organs, and excreted via plasma in urine (44–56%) and faeces (28–50%). Based on modelled data using observed terminal half-lives (15–49 days) in rat tissue distribution studies, the 40 kDa polyethylene-glycol (PEG) moiety will reach steady state levels in all human tissues within 1–2 years of treatment.

Long-term studies in animals to evaluate the carcinogenic potential of Refixia, or studies to determine the effects of Refixia on genotoxicity, fertility, development, or reproduction have not been performed.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Powder
Sodium chloride
Histidine
Sucrose
Polysorbate 80
Mannitol
Sodium hydroxide (for pH adjustment)
Hydrochloric acid (for pH adjustment)

Solvent
Histidine
Water for injections
Sodium hydroxide (for pH adjustment)
Hydrochloric acid (for pH adjustment)

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicine must not be mixed with other medicinal products or reconstituted with infusion solutions other than the provided histidine solvent.

6.3 Shelf life

Unopened
2 years. During the shelf life Refixia may be stored up to 30°C for a single period not exceeding 6 months. Once the product has been taken out of the refrigerator the product must not be returned to the refrigerator. Please record the beginning of storage at room temperature on the product carton.

After reconstitution

Chemical and physical in-use stability have been demonstrated for 24 hours stored in a refrigerator (2°C – 8°C) and 4 hours stored at room temperature (≤ 30°C).

From a microbiological point of view, the reconstituted product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the users and would normally not be recommended for longer than 4 hours stored at room temperature (≤ 30°C) or 24 hours in a refrigerator (2°C – 8°C), unless reconstitution has taken place under controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C). Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.
For storage at room temperature and storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Each pack contains:
- 1 glass vial (type I) with powder and chlorobutyl rubber stopper
- 1 sterile vial adapter for reconstitution
- 1 pre-filled syringe of 4 ml histidine solvent with backstop (polypropylene), a rubber plunger (bromobutyl) and a tip cap with a stopper (bromobutyl)
- 1 plunger rod (polypropylene).

Pack size of 1.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Refixia is to be administered intravenously after reconstitution of the powder with the solvent supplied in the syringe. After reconstitution the solution appears as a clear and colourless liquid free of visible particles. Reconstituted medicinal product should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Do not use solutions that are cloudy or have deposits.

For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see the package leaflet.

The rate of administration should be determined by the patient's comfort level up to a maximum injection rate of 4 ml/min.

An infusion set (tubing and butterfly needle), sterile alcohol swabs, gauze pads and plasters will also be needed. These devices are not included in the Refixia package.

Always use an aseptic technique.

Disposal
After injection, safely dispose of the syringe with the infusion set and the vial with the vial adapter. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Denmark

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/17/1193/001
EU/1/17/1193/002
EU/1/17/1193/003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

ANNEX II

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

Name and address of the manufacturers of the biological active substance

Novo Nordisk A/S
Brennum Park 25K
DK-3400 Hillerød
Denmark

Novo Nordisk A/S
Hagedornsvej 1
DK-2820 Gentofte
Denmark

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Novo Nordisk A/S
Novo Alle
DK-2880 Bagsværd
Denmark

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.

- **Obligation to conduct post-authorisation measures**

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the below measures:

Description	Due date
Non-interventional post-authorisation safety study (PASS): In order to investigate the potential effects of PEG accumulation in the choroid plexus of the brain and other tissues/organs, the MAH should conduct and submit the results of a non-interventional post-authorisation safety study deriving from a registry of Haemophilia patients according to an agreed protocol.	Submission of study results: Q2-2028

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Carton

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Refixia 500 IU powder and solvent for solution for injection

nonacog beta pegol
(recombinant coagulation factor IX)

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Powder: 500 IU nonacog beta pegol (approx. 125 IU/ml after reconstitution),

3. LIST OF EXCIPIENTS

Powder:
sodium chloride, histidine, sucrose, polysorbate 80, mannitol, sodium hydroxide, hydrochloric acid

Solvent: Histidine, water for injections, sodium hydroxide, hydrochloric acid

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder and solvent for solution for injection

Pack contains: 1 powder vial, 4 ml solvent in a pre-filled syringe, 1 plunger rod and 1 vial adapter

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use

Intravenous use, after reconstitution

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 WARNINGS, IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Do not freeze
Can be stored at room temperature (up to 30°C) for a single period up to 6 months. Must not be returned to refrigerator after storage at room temperature

Date removed from refrigerator: _____

Store in the original package 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

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Denmark

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/17/1193/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Refixia 500 IU

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

Vial

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Refixia 500 IU powder for solution for injection

nonacog beta pegol

IV

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

500 IU

6. OTHER

Novo Nordisk A/S

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Carton

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Refixia 1000 IU powder and solvent for solution for injection

nonacog beta pegol
(recombinant coagulation factor IX)

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Powder: 1000 IU nonacog beta pegol (approx. 250 IU/ml after reconstitution),

3. LIST OF EXCIPIENTS

Powder:
sodium chloride, histidine, sucrose, polysorbate 80, mannitol, sodium hydroxide, hydrochloric acid

Solvent: Histidine, water for injections, sodium hydroxide, hydrochloric acid

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder and solvent for solution for injection

Pack contains: 1 powder vial, 4 ml solvent in a pre-filled syringe, 1 plunger rod and 1 vial adapter

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use

Intravenous use, after reconstitution

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 WARNINGS, IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Do not freeze
Can be stored at room temperature (up to 30°C) for a single period up to 6 months. Must not be returned to refrigerator after storage at room temperature

Date removed from refrigerator: _____

Store in the original package 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

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Denmark

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/17/1193/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Refixia 1000 IU

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

Vial

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Refixia 1000 IU powder for solution for injection

nonacog beta pegol

IV

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1000 IU

6. OTHER

Novo Nordisk A/S

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Carton

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Refixia 2000 IU powder and solvent for solution for injection

nonacog beta pegol
(recombinant coagulation factor IX)

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Powder: 2000 IU nonacog beta pegol (approx. 500 IU/ml after reconstitution),

3. LIST OF EXCIPIENTS

Powder:
sodium chloride, histidine, sucrose, polysorbate 80, mannitol, sodium hydroxide, hydrochloric acid

Solvent: Histidine, water for injections, sodium hydroxide, hydrochloric acid

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder and solvent for solution for injection

Pack contains: 1 powder vial, 4 ml solvent in a pre-filled syringe, 1 plunger rod and 1 vial adapter

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use

Intravenous use, after reconstitution

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 WARNINGS, IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Do not freeze
Can be stored at room temperature (up to 30°C) for a single period up to 6 months. Must not be returned to refrigerator after storage at room temperature

Date removed from refrigerator: _____

Store in the original package 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

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Denmark

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/17/1193/003

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Refixia 2000 IU

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

Vial

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Refixia 2000 IU powder for solution for injection

nonacog beta pegol

IV

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

2000 IU

6. OTHER

Novo Nordisk A/S

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

Pre-filled syringe

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Solvent for Refixia

Histidine solution

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

4 ml

6. OTHER

Novo Nordisk A/S

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Refixia 500 IU powder and solvent for solution for injection
Refixia 1000 IU powder and solvent for solution for injection
Refixia 2000 IU powder and solvent for solution for injection
nonacog beta pegol

▼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 any further questions, ask your doctor.
- 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. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

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

1. What Refixia is and what it is used for

What Refixia is
Refixia contains the active substance nonacog beta pegol and is a long-acting recombinant coagulation factor IX product. Factor IX is a protein naturally found in the blood that helps to stop bleeding.

What Refixia is used for
Refixia is used to treat and prevent bleeding in patients 12 years and above with haemophilia B (inborn factor IX deficiency).

In patients with haemophilia B, factor IX is missing or does not work properly. Refixia replaces this faulty or missing factor IX and helps blood to form clots at the site of bleeding. When you bleed, Refixia is activated in the blood to form factor IX.

2. What you need to know before you use Refixia

Do not use Refixia:
- if you are allergic to the active substance or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you are allergic to hamster proteins.

If you are not sure if either of the above applies to you, talk to your doctor before using this medicine.

Warnings and precautions

Allergic reactions and development of inhibitors
There is a rare risk that you may experience a sudden and severe allergic reaction (e.g. anaphylactic reaction) to Refixia. Stop the injection and contact your doctor or an emergency unit immediately if you have signs of an allergic reaction such as rash, hives, weals, itching on large areas of skin, redness and/or swelling of lips, tongue, face or hands, difficulty in swallowing or breathing, shortness of breath, wheezing, tightness of the chest, pale and cold skin, fast heartbeat, and/or dizziness.

Your doctor may need to treat you promptly for these reactions. Your doctor may also do a blood test to check if you have developed factor IX inhibitors (neutralising antibodies) against your medicine, as inhibitors may develop together with allergic reactions. If you have such antibodies, you may be at an increased risk of sudden and severe allergic reactions (e.g. anaphylactic reaction) during future treatment with factor IX.

Because of the risk of allergic reactions with factor IX, your initial treatment with Refixia should be given in a medical clinic or in the presence of health care professionals where proper medical care for allergic reactions can be provided if needed.

Talk to your doctor immediately if your bleeding does not stop as expected or if you have to significantly increase your usage of Refixia in order to stop a bleed. Your doctor will do a blood test to check if you have developed inhibitors (neutralising antibodies) against Refixia. The risk for developing inhibitors is highest if you have not been treated with factor IX medicines before i.e. for small children.

Blood clots
Tell your doctor, if any of the following apply to you as there is an increased risk of blood clots during treatment with Refixia:
- you have recently had surgery
- you suffer from other serious illness e.g. liver disease, heart disease, or cancer
- you have risk factors for heart disease e.g high blood pressure, obesity, or smoking.

Kidney disorder (nephrotic syndrome)
There is a rare risk of developing a specific kidney disorder called “nephrotic syndrome” following high doses of factor IX in haemophilia B patients with factor IX inhibitors and a history of allergic reactions.

Catheter-related problems
If you have a central venous access device (CVAD), you may develop infections or blood clots at the site of the catheter.

Other medicines and Refixia
Tell your doctor 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 for advice before using Refixia.

Driving and using machines
Refixia has no influence on the ability to drive and use machines.

Refixia contains sodium
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per vial, i.e. it is essentially “sodium-free”.

3. How to use Refixia

Treatment with Refixia will be started by a doctor who is experienced in the care of patients with haemophilia B. Always use this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor if you are not sure about how to use Refixia.

Your doctor will calculate your dose for you. The dose will depend on your weight and what the medicine is being used for.

Prevention of bleeding
The dose of Refixia is 40 international units (IU) per kg of body weight. This is given as one injection every week. Your doctor may choose another dose or how often the injections should be given, based on your need.

Treatment of bleeding
The dose of Refixia is 40 international units (IU) per kg of body weight. Depending on the location and the severity of bleeding you may need a higher dose (80 IU per kg) or extra injections. Discuss with your doctor the dose and number of injections you need.

Use in children and adolescents
Refixia can be used only in adolescents (12 years and above). The dose in adolescents is also calculated according to body weight and is the same dose as for adults.

How Refixia is given
Refixia is given as an injection into a vein. See "Instructions on how to use Refixia" for more information.

If you use more Refixia than you should
If you use more Refixia than you should, contact your doctor.

If you have to significantly increase your usage of Refixia to stop a bleed, talk to your doctor immediately. For further information, see section 2 "Allergic reactions and development of inhibitors".

If you forget to use Refixia
If you forget a dose, inject the missed dose as soon as you remember. Do not inject a double dose to make up for a forgotten dose. If you are in doubt contact your doctor.

If you stop using Refixia
If you stop using Refixia you may no longer be protected against bleeding or a current bleed may not stop. Do not stop using Refixia without talking to your doctor.

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

4. Possible side effects

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

Allergic reactions are possible with this medicine.
If sudden and severe allergic reactions (e.g. anaphylactic reactions) occur, the injection must be stopped immediately. You must contact your doctor or an emergency unit immediately if you have early signs of an allergic reaction such as:
- difficulty in swallowing or breathing
- shortness of breath or wheezing
- chest tightness
- redness and/or swelling of the lips, tongue, face or hands
- rash, hives, weals or itching
- pale and cold skin, fast heartbeat, and/or dizziness (low blood pressure).

The following side effects have been observed with Refixia:

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)
- itching (pruritus)
- skin reactions at the site of injection
- feeling sick (nausea)
- feeling very tired.

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people)
- allergic reactions (hypersensitivity). This may become severe and could be life-threatening (anaphylactic reactions)
- heart palpitations
- hot flush.

Side effects with unknown frequency (frequency cannot be estimated from the available data)
- neutralising antibodies (inhibitors).

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 Refixia

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use Refixia after the expiry date which is stated after "EXP" on the carton and on the vial and the pre-filled syringe labels. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C – 8°C). Do not freeze. Store in the original package in order to protect from light.

Refixia may be taken out of the refrigerator for a maximum period of 6 months and stored at room temperature (up to 30°C). Please record on the carton the date Refixia is removed from the refrigerator and placed at room temperature. This new expiry date should never exceed the one initially mentioned on the outer carton. If the medicine has not been used before the new expiry date, it should be disposed of. After storage at room temperature the medicine must not be put back in the refrigerator.

Use the injection immediately after reconstitution. If it cannot be used immediately, use within 24 hours if stored in a refrigerator at 2°C – 8°C or within 4 hours if stored out of the refrigerator at a maximum temperature of 30°C.

The powder in the vial appears as a white to off-white powder. Do not use the powder if the colour has changed.

The reconstituted solution will be clear and colourless. Do not use the reconstituted solution if you notice any particles or discolouration.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Refixia contains

- The active substance is nonacog beta pegol (pegylated human coagulation factor IX (rDNA)). Each vial of Refixia contains nominally 500 IU, 1000 IU or 2000 IU nonacog beta pegol corresponding to approximately 125 IU/ml, 250 IU/ml or 500 IU/ml respectively after reconstitution with histidine solvent.
- The other ingredients in the powder are sodium chloride, histidine, sucrose, polysorbate 80, mannitol, sodium hydroxide and hydrochloric acid.
- The ingredients in the sterilised solvent are histidine, water for injections, sodium hydroxide and hydrochloric acid.

What Refixia looks like and contents of the pack
- Refixia is provided as a powder and solvent for solution for injection (500 IU, 1000 IU or 2000 IU powder in a vial and 4 ml solvent in a pre-filled syringe, a plunger rod with a vial adapter – pack size of 1).
- The powder is white to off-white and the solvent is clear and colourless.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Denmark

This leaflet was last revised in

Other sources of information

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

Instructions on how to use Refixia

Read these instructions carefully before using Refixia.

Refixia is supplied as a powder. Before injection it must be reconstituted with the solvent supplied in the syringe. The solvent is a histidine solution. The reconstituted product must be injected into your vein (intravenous (IV) injection). The equipment in this package is designed to reconstitute and inject Refixia.

You will also need an infusion set (tubing and butterfly needle), sterile alcohol swabs, gauze pads and plasters. These items are not included in the Refixia package.

Do not use the equipment without proper training from your doctor or nurse.

Always wash your hands and ensure that the area around you is clean.

When you prepare and inject medicine directly into the veins, it is important to **use a clean and germ free (aseptic) technique.** Incorrect technique can introduce germs that can infect the blood.

Do not open the equipment until you are ready to use it.

Do not use the equipment if it has been dropped, or if it is damaged. Use a new package instead.

Do not use the equipment if it has expired. Use a new package instead. The expiry date is printed on the outer carton, on the vial, on the vial adapter, and on the pre-filled syringe.

Do not use the equipment if you suspect it is contaminated. Use a new package instead.

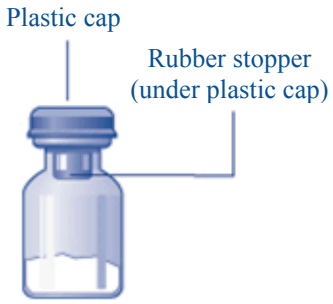
Do not dispose of any of the items until after you have injected the reconstituted solution.

The equipment is for single use only.

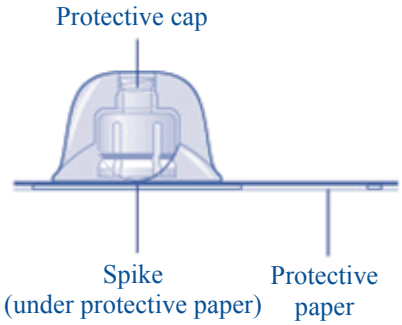
Contents
The package contains:
- 1 vial with Refixia powder
- 1 vial adapter
- 1 pre-filled syringe with solvent
- 1 plunger rod (placed under the syringe)

Overview

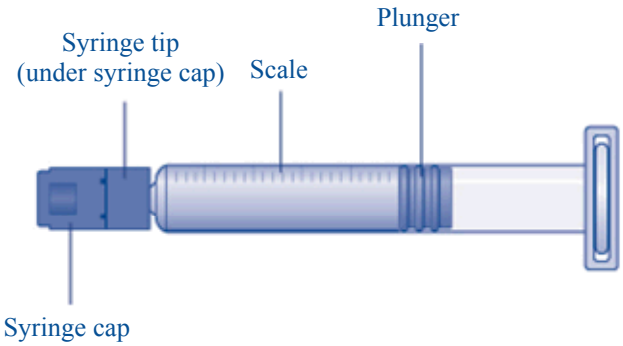
Vial with Refixia powder

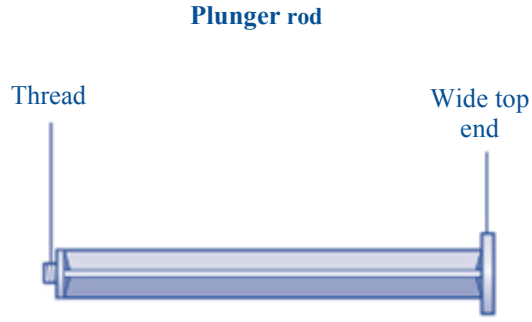


Vial adapter



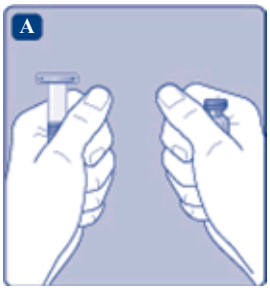
Pre-filled syringe with solvent





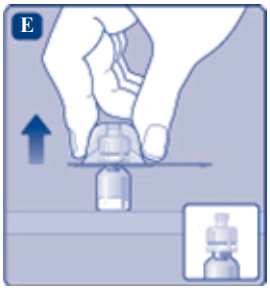
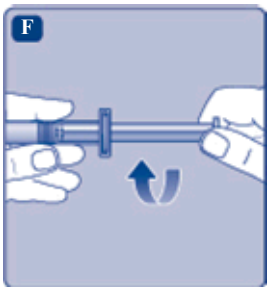
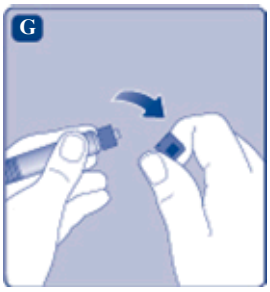
1. Prepare the vial and the syringe

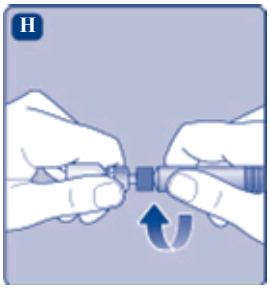
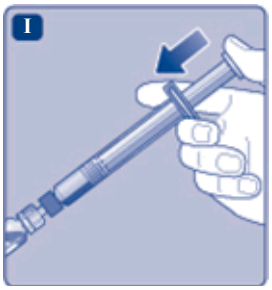
- **Take out the number of Refixia packages you need.**
- **Check the expiry date.**
- **Check the name, strength and colour** of the package, to make sure it contains the correct product.
- **Wash your hands** and dry them properly using a clean towel or air dry.
- Take the vial, the vial adapter and the pre-filled syringe out of the carton. **Leave the plunger rod untouched in the carton.**
- **Bring the vial and the pre-filled syringe to room temperature.** You can do this by holding them in your hands until they feel as warm as your hands.
- **Do not use any other way to warm** the vial and pre-filled syringe.



- **Remove the plastic cap** from the vial**. If the plastic cap is loose or missing, do not use the vial.**
- **Wipe the rubber stopper with a sterile alcohol swab** and allow it to air dry for a few seconds before use to ensure that it is as germ free as possible.
- **Do not touch the rubber stopper with your fingers as this can transfer germs.**

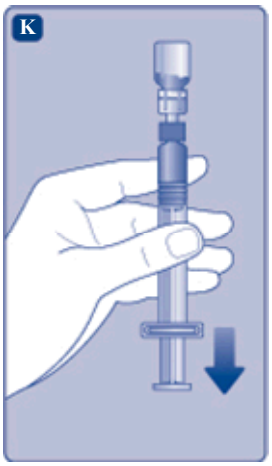


2. Attach the vial adapter • **Remove the protective paper from the vial adapter.** **If the protective paper is not fully sealed or if it is broken, do not use the vial adapter.** **Do not take the vial adapter out of the protective cap with your fingers.** If you touch the spike on the vial adapter, germs from your fingers can be transferred.	
• **Place the vial on a flat and solid surface.** • **Turn over the protective cap,** and snap the vial adapter onto the vial. **Once attached, do not remove the vial adapter from the vial.**	
• Lightly **squeeze the protective cap** with your thumb and index finger as shown. **Remove the protective cap** from the vial adapter. **Do not lift the vial adapter from the vial** when removing the protective cap.	
3. Attach the plunger rod and the syringe • Grasp the plunger rod by the wide top end and take it out of the carton. **Do not touch the sides or the thread of the plunger rod.** If you touch the sides or the thread, germs from your fingers can be transferred. • **Immediately** connect the plunger rod to the syringe by turning it clockwise into the plunger inside the pre-filled syringe until resistance is felt.	
• **Remove the syringe cap** from the pre-filled syringe by bending it down until the perforation breaks. • **Do not touch the syringe tip under the syringe cap.** If you touch the syringe tip, germs from your fingers can be transferred. **If the syringe cap is loose or missing, do**	

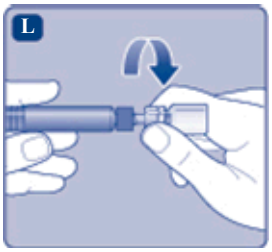
not use the pre-filled syringe.	
• **Screw the pre-filled syringe securely** onto the vial adapter until resistance is felt.	
4. Reconstitute the powder with the solvent • **Hold the pre-filled syringe slightly tilted** with the vial pointing downwards. • **Push the plunger rod** to inject all the solvent into the vial.	
• **Keep the plunger rod pressed down and swirl** the vial gently until all the powder is dissolved. **Do not shake the vial as this will cause foaming.** • **Check the reconstituted solution.** It must be clear and colourless and no particles should be visible. **If you notice particles or discolouration, do not use it.** Use a new package instead.	
Refixia is recommended to be used immediately after it has been reconstituted. This is because if left, the medicine may no longer be sterile and could cause infections. **If you cannot use the reconstituted Refixia solution immediately,** it should be used within 4 hours when stored at room temperature (up to 30°C) and within 24 hours when stored in a refrigerator (2°C – 8°C). Store the reconstituted product in the vial. **Do not freeze reconstituted Refixia solution or store it in syringes.** **Keep reconstituted Refixia solution out of direct light.** If your dose requires more than one vial, repeat steps **A** to **J** with additional vials, vial adapters and pre-filled syringes until you have reached your required dose.	

- **Keep the plunger rod pushed completely in**.
- **Turn the syringe** with the vial upside down.
- **Stop pushing the plunger rod and let it move back** on its own while the reconstituted solution fills the syringe.
- **Pull the plunger rod slightly downwards** to draw the reconstituted solution into the syringe.
- **In case you only need part of the entire vial, use the scale on the syringe to see how much reconstituted solution you withdraw, as instructed by your doctor or nurse.**

  If, at any point, there is air in the syringe, inject the air back into the vial.
- While holding the vial upside down, **tap the syringe gently** to let any air bubbles rise to the top.
- **Push the plunger rod** slowly until all air bubbles are gone.



- **Unscrew the vial adapter** with the vial.
- **Do not touch the syringe tip.** If you touch the syringe tip, germs from your fingers can be transferred.



5. Inject the reconstituted solution

Refixia is now ready to inject into your vein.
- Inject the reconstituted solution as instructed by your doctor or nurse.
- Inject slowly over 1 to 3 minutes.
- Do not mix Refixia with any other intravenous infusions or medications.

Injecting Refixia via needleless connectors for intravenous (IV) catheters

Caution: The pre-filled syringe is made of glass and is designed to be compatible with standard luer-lock connections. Some needleless connectors with an internal spike are incompatible with the pre-filled syringe. This incompatibility may prevent administration of the drug and/or result in damage to the needleless connector.

Injecting the solution via a central venous access device (CVAD) such as a central venous catheter or a subcutaneous port:
- Use a clean and germ free (aseptic) technique. Follow the instructions for proper use for your connector and CVAD in consultation with your doctor or nurse.

- Injecting into a CVAD may require using a sterile 10 ml plastic syringe for withdrawal of the reconstituted solution. This should be done right after step J.
- If the CVAD line needs to be flushed before or after Refixia injection, use sodium chloride 9 mg/ml solution for injection.

Disposal

- **After injection, safely dispose** of all unused Refixia solution, the syringe with the infusion set, the vial with the vial adapter and other waste materials as instructed by your pharmacist.

  Do not throw it out with the ordinary household waste.



Do not disassemble the equipment before disposal.

Do not reuse the equipment.

別添 I

製品概要（欧州版）

▼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できる。医療従事者には副作用が疑われるいかなるものも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

Refixia 500 IU powder and solvent for solution for injection
Refixia 1000 IU powder and solvent for solution for injection
Refixia 2000 IU powder and solvent for solution for injection

2. 成分及び含量

Refixia 500 IU powder and solvent for solution for injection
1 バイアル中にノナコグ ベータ ペゴル*500IU
溶解後の Refixia は 1 mL あたりノナコグ ベータ ペゴル約 125 IU を含有する。

Refixia 1000 IU powder and solvent for solution for injection
1 バイアル中にノナコグ ベータ ペゴル*1000IU
溶解後の Refixia は 1 mL あたりノナコグ ベータ ペゴル約 250 IU を含有する。

Refixia 2000 IU powder and solvent for solution for injection
1 バイアル中にノナコグ ベータ ペゴル*2000IU
溶解後の Refixia は 1 mL あたりノナコグ ベータ ペゴル約 500 IU を含有する。

*ノナコグ ベータ ペゴルは、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞内で遺伝子組換え技術により製造した組換え型ヒト血液凝固第 IX 因子製剤である。40 キロダルトン（kDa）のポリエチレングリコール（PEG）分子が共有結合している。.

力価（IU）は、欧州薬局方の凝固一段法を用いた測定により決定される。Refixia の比活性はタンパク質 1 mg あたり約 152 IU である。

Refixia は、活性化ペプチド上の特定の N 結合型糖鎖に選択的に結合した 40kDa のポリエチレングリコール（PEG）を有する遺伝子組換えヒト血液凝固第 IX 因子（rFIX）製剤である。Refixia は活性化により、40 kDa の PEG 部位を含む活性化ペプチドが開裂し、内因性の活性型 FIX 分子が残される。Refixia における rFIX のアミノ酸一次配列は、ヒト血漿由来血液凝固第 IX 因子の Ala148 対立遺伝子と同等である。Refixia の細胞培養、精製、抱合又は製剤化工程においてヒト及び動物由来の添加物は使用していない。

既知の作用を有する添加剤
1 バイアル中ナトリウム 1 mmol（23 mg）未満。

添加剤の詳細については 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

注射用の粉末及び溶解液。粉末は白色、溶解液は無色澄明。

pH：6.4

浸透圧：272 mOsmol/kg

4. 臨床的特性

4.1 適応症

12 歳以上の血友病 B（先天性第 IX 因子欠乏症）患者を対象とした出血時治療及び定期補充療法。

4.2 用法・用量

本剤の治療は血友病治療に精通した医師の監督のもとで行うこと。

治療歴のない患者
治療歴のない患者における本剤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
投与量の調整のために第IX因子レベルの定期的なモニタリングを行う必要はない。本剤の臨床試験プログラムにおいて投与量の調整は行っていない。すべての年齢グループにおいて、定常状態のFIX活性トラフ値の幾何平均は15%超であった（詳細については5.2項参照）。

凝固一段法では様々なaPTT試薬にPEGが干渉するため、モニタリングが必要な場合は、発色性合成基質法（Rox Factor IX又はBiophen等）を用いて測定することが推奨される。発色性合成基質法を用いることができない場合は、本剤に適したaPTT試薬（Cephascreen等）を使用した凝固一段法を用いて測定することが推奨される。改変された長時間作用型因子製剤においては、凝固一段法を用いた測定結果がaPTT試薬及び標準品により大きく異なることが知られている。一部の試薬を本剤に使用するとFIX活性の過小評価（30～50%）が、また、大部分のシリカ含有試薬を使用するとFIX活性の重大な過大評価（400%超）が予測されるため、シリカ系試薬は使用を避けること。発色性合成基質法又は上記の特定の凝固一段法による測定が現地で行えない場合には、臨床検査施設を使用することが推奨される。

薬用量
FIXの投与単位数は、現行WHOのFIX製剤の標準に合わせ、IUで表す。血漿中FIX活性はパーセンテージ（正常ヒト血漿との比較）又はIU（血漿中FIXの国際標準との比較）で示す。

定期補充療法
体重1 kgあたり40 IUを週1回投与する。
投与量及び投与間隔の調整は患者個々のFIX値及び出血傾向に応じて検討できる。体重1 kgあたり40 IUの週1回投与で得られたトラフ値については5.2項を参照のこと。

定期補充療法において投与を忘れた場合、投与忘れに気付いた時点で投与し、その後は通常の週1回投与のスケジュールどおりに投与すること。2回分をあわせた投与は避けること。

出血時治療
補充療法の投与量及び投与期間は出血の部位又は重症度により異なる。出血ごとの投与に関するガイダンスを表1に示す。

表1　本剤による出血時治療

出血の程度	**本剤の推奨用量（体重1 kgあたり）**	**推奨投与方法**
軽度の関節内出血、筋肉内出血又は口腔内出血 中等度の関節内出血、筋肉内出血又は口腔内出血	40 IU	単回投与が推奨される。
重度又は生命を脅かす出血	80 IU	体重1 kgあたり40IUの追加投与ができる。

手術
投与量及び投与間隔は、手術手技及び現地の習慣により異なる。一般的な推奨を表2に示す。

表2　本剤による手術時投与

手術の種類	**本剤の推奨用量（体重1 kgあたり）**	**推奨投与方法**
抜歯を含む小手術	40 IU	必要に応じて追加投与ができる。
大手術	80 IU	手術前に投与する。
	40 IU	手術後最初の7日間は（体重1kgあたり40IUを）1～3日間隔で2回まで追加投与することができる。 本剤の半減期は長いため、手術後の投与頻度は、最初の7日間を過ぎたら止血・治癒するまで週1回に延長できる。

小児集団
青年（12～18歳）に対する推奨用量は成人と同様、体重1 kgあたり40 IUである。本剤の小児（12歳未満）における長期安全性は確立されていない。

投与方法
静脈内投与。

本剤の注射用粉末をヒスチジン溶解用液で溶解後、数分間かけて急速静脈注射により投与すること。投与速度は患者の快適レベルに応じて決め、最速で4 mL／分とする。

投与前の溶解方法の説明については6.6項を参照のこと。

患者本人又は保護者が投与する場合は、しかるべき教育を受けること。

4.3　禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項に示す添加物に対する過敏症の既往歴がある患者。

ハムスタータンパク質に対するアレルギー反応の既往歴がある患者。

4.4　特別な警告及び特別な使用上の注意

過敏症
本剤の使用により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、担当医に連絡すること。蕁麻疹、全身蕁麻疹、胸部圧迫感、喘鳴、血圧低下、アナフィラキシー等の過敏症反応の初期徴候について患者に説明すること。

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
ヒト血液凝固第 IX 因子（rDNA）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モニターすること。中和抗体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とアレルギー反応の相関を示す複数の文献報告があるため、アレルギー反応が起きた患者はインヒビターの有無を確認すること。第 IX 因子インヒビターを発現した患者は、その後の第 IX 因子の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ことに注意する。

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

残存第 IX 因子活性の定量において、ベセスダ法を改良したナイメゲン変法を用いたインヒビター検査では干渉が生じるリスクがあるため、非常に低い値のインヒビターの検出を確実に行うには予熱（pre-heating step）や休薬（wash-out）を行うことが推奨される。

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、肝疾患の患者、術後の患者、新生児、血栓塞栓性事象又は播種性血管内凝固症候群（DIC）のリスクがある患者に本剤の投与を行う場合は、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監視を開始すること。これらの状況においては、本剤の治療はその有益性が合併症のリスクを上回っていること。

心血管イベント
心血管リスク要因のある患者においては、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
本剤は小児（12 歳未満）への使用は適応としていない。本書の警告及び使用上の注意は、成人と青年（12～18 歳）のいずれにも適用される。

ナトリウム含量
本剤は 1 バイアルあたり 1 mmol（23 mg）のナトリウムを含有し、すなわち「sodium-free」である。

投与記録
患者と医薬品の製造番号のリンクを維持するため、本剤を患者に投与する都度、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

ヒト血液凝固第 IX 因子（rDNA）製剤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 患者は稀であるため、妊娠中及び授乳中の第 IX 因子の使用に関する経験はない。そのため、第 IX 因子は有用性が明らかな場合にのみ、妊娠中及び授乳中に使用すべきである。

4.7 運動能力及び機械操作能力への影響

本剤において運動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
組換え第IX因子製剤の使用で稀に過敏症又はアレルギー反応（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、血圧低下、嗜眠、悪心、落ち着きのなさ、頻脈、胸部圧迫感、ピリピリ感、嘔吐、喘鳴が生じることがある）が認められており、重度のアナフィラキシー（ショックを含む）に進行することがある。重度のアナフィラキシーに進行した症例のうち、その発現と第IX因子インヒビターの発生で時間的に密接な関連性が認められたものがある（4.4項参照）。第IX因子インヒビター及びアレルギー反応の既往症を有する血友病B患者において、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。

非常に稀ではあるが過敏症反応に関連する抗ハムスタータンパク質抗体の産生が認められている。

血友病B患者は、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、治療効果不十分という徴候がみられる。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因子製剤の投与により血栓塞栓性事象の潜在的リスクがあり、低純度の製剤ではリスクがさらに高くなる。低純度の第IX因子製剤を使用により、心筋梗塞、播種性血管内凝固症候群（DIC）、静脈血栓症及び肺塞栓症の各事象が認められている。本剤のような高純度の第IX因子製剤でこのような副作用が認められることは稀である。

副作用一覧
下表はMedDRAシステムの組織分類（器官別大分類及び基本語）に基づいている。

頻度は、以下のとおり定めた：非常に高頻度（≥ 1/10）、高頻度（≥ 1/100～< 1/10）、低頻度（≥ 1/1,000～< 1/100）、稀（≥ 1/10,000～< 1/1,000）、非常に稀（< 1/10,000）、不明（利用可能なデータから算出不可能）
各頻度において、副作用を重篤度の降順に示す。

完了した臨床試験において、治療歴のある中等症型又は重症型の血友病B男性患者115例が、本剤の計170人・年の曝露を受けた。

表 3　臨床試験でみられた副作用の頻度

器官別大分類	副作用	頻度
免疫系障害	過敏症 アナフィラキシー インヒビター	低頻度 不明 不明
心臓障害	動悸	低頻度
胃腸障害	悪心	頻繁
皮膚および皮下組織障害	そう痒症*	頻繁
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労 ほてり 注射部位反応**	頻繁 低頻度 頻繁

*そう痒症には、そう痒症、耳そう痒症を含む。
**注射部位反応には、注射部位疼痛、注入部位疼痛、注入部位腫脹、注射部位紅斑及び注射部位発疹を含む。

選択した副作用に関する説明
治療歴のない患者を対象とした進行中の臨床試験において、本剤投与後に第IX因子インヒビターの発生と時間的に密接な関連性のあるアナフィラキシーの発現が認められた。治療歴のない患者におけるインヒビターの発生に関する情報の提供のための十分なデータは入手できていない。

小児集団
本剤の適応は12歳以上の患者を対象としている。治療歴のある青年患者（12～18歳）と成人患者の間で、本剤の安全性プロファイルに違いは認められなかった。

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重要である。それにより医薬品のベネフィット・リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は、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

臨床試験では体重 1 kg あたり最大 169 IU の過量投与が報告された。これらの過量投与による症状は報告されなかった。

5.　薬理学的特性

5.1　薬力学作用的特性

薬効分類：止血薬、血液凝固第 IX 因子
ATC コード：B02BD04

作用機序
本剤はタンパク質に 40 kDa のポリエチレングリコール（PEG）が結合した遺伝子組換えヒト血液凝固第 IX 因子（rFIX）製剤である。本剤の分子量の平均は約 98 kDa であり、タンパク質のみの分子量は 56 kDa である。本剤の活性化が起きると、40 kDa の PEG 部位を含む活性化ペプチドが開裂し、内因性の活性化第 IX 因子の分子が残される。

血液凝固第 IX 因子は単糖鎖タンパク質である。血液凝固第 IX 因子はビタミン K に依存する凝固因子であり、肝臓で生成される。第 IX 因子は第 IXa 因子及び第 VII 組織因子複合体により活性化する。活性化された第 IX 因子は活性化された第 VIII 因子とともに、第 X 因子を活性化する。活性化された第 X 因子はプロントロンビンをトロンビンに変換させる。その後トロンビンがフィブリノーゲンをフィブリンに変換させ、血栓が形成される。血友病 B は血液凝固第 IX 因子レベルの減少により起きる伴性遺伝の血液凝固障害であり、自然発生的に、又は偶発的外傷もしくは手術時の外傷から、関節内、筋肉内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 因子レベルが上がり、それにより血液凝固因子欠損の一時的な補正及び出血傾向の是正が可能になる。

臨床的有効性
完了した臨床試験には、1 つの第 1 相試験、及び 4 つの第 3 相、多施設、非対照試験が含まれる。

定期補充療法群
すべての年齢グループを通して 54 例の患者に本剤 40 IU/kg を週 1 回投与した結果、うち 23 例（43%）で出血が発生しなかった。

主要試験
主要試験には、治療歴のある青年患者（13～17 歳）及び成人患者（18～65 歳）計 74 例が参加した。同試験は、1 つの非盲検の出血時治療群（約 28 週間投与）及び 2 つの単盲検の定期補充療法群（10 IU/kg 又は 40 IU/kg の週 1 回、約 52 週間投与のいずれかに無作為割り付け）で構成された。10 IU/kg 群と比較して 40 IU/kg 群で、年換算の出血率が 49（95%信頼区間：5; 73）%低かった（$p<0.05$）。

40 IU/kg 週 1 回投与による定期補充療法群の患者（13～65 歳）におけるすべての出血の年換算の出血率の中央値（四分位範囲）は、1.04（四分位範囲：0.00; 4.01）であった。種類別にみた年換算の出血率は、外傷性出血で 0.00（四分位範囲：0.00; 2.05）、関節内出血で 0.97（四分位範囲：0.00; 2.07）及び自然出血で 0.00（四分位範囲：0.00; 0.99）であった。注意すべき点として、年換算の出血率は、異なる血液凝固因子製剤や異なる臨床試験での結果と比較することはできない。

青年及び成人を対象とした同試験では、定期補充療法 40 IU/kg 群の患者 29 例中 16 例で 70 回の破綻出血が認められた。この破綻出血に対する治療の全体の成功率は 97.1%（評価された出血 69 回中 67 回で成功）であった。出血 70 回中 69 回（98.6%）は 1 回の投与により治療された。軽度又は中等度の出血には本剤 40 IU/kg を投与した。

青年患者 29 例中 13 例の計 20 個の標的関節に対し、40 IU/kg 週 1 回投与の定期補充療法で 1 年間治療した。その結果、関節 20 個中 18 個（90%）が、試験終了後には標的関節とみなされなくなった。

出血時治療群
主要試験では、非無作為割り付けの出血時治療群（15 例）では、軽度又は中等度の出血には 40 IU/kg 、重度の出血には 80 IU/kg を投与した。出血時治療群の全体の成功率（評価結果が「著効」又は「有効」であったもの）は 95%であり、出血の 98%は本剤の 2 回以下の投与により治療された。

小児集団
本剤の適応は 12 歳未満の小児患者を対象としていない（小児患者への使用については 4.2 項を参照）。

治療歴のある小児患者（0～12 歳）25 例に定期補充療法で 40 IU/kg 週 1 回を投与する試験を実施した。
0～12 歳の年齢グループの小児患者において、年換算の出血率の中央値（四分位範囲）は、1.0（四分位範囲：0.00; 2.06）であり、自然出血の年換算の出血率の中央値（四分位範囲）は 0.00（四分位範囲：0.00; 0.00）であった。

小児患者の出血治療について、全体的な成功率（評価結果が「著効」又は「有効」であったもの）は 93%（出血 42 回中 39 回で成功）、うち 36 回（86%）は本剤の 1 回の投与により、5 回（12%）は 2 回の投与により回復した。

欧州医薬品庁は、本剤の治療歴のない患者を対象とした試験の完了について保留とした（小児患者への使用に関する情報は 4.2 項参照）。

全般的な止血効果
軽度又は中等度の出血には本剤 40 IU/kg、重度の出血には本剤 80 IU/kg を投与したところ、重度の出血と評価された出血は 1 回であった。全般的な止血効果に関して、患者、介護者（自宅での治療の場合）又は試験実施機関の治験責任医師（医療従事者の監督下の治療の場合）が 4 つの基準〔「著効」、「有効」、「やや有効」又は「効果不十分」〕を用いて評価した。
出血治療の全体の成功率（評価結果が「著効」又は「有効」のもの）は 93%（591 回中 551 回の成功）であった。患者 105 例中 79 例（75%）で認められた 597 回の出血治療のうち 521 回（87%）は本剤 1 回の投与により、60 回（10%）は 2 回の投与により回復した。

出血治療の成功率及び治療に要した投与回数について、出血部位との関係は認められなかった。出血治療の成功率と出血の種類（外傷性出血か自然出血か）についても関係が認められなかった。

手術
詳細な手術試験を含む 3 つの試験では、合計 15 件の大手術及び 26 件の小手術が実施された（患者年齢：13～56 歳）。この 15 件の大手術の成功率が 100%であったことから、周術期における本剤の止血効果が検証された。評価対象であったすべての小手術も成功した。

詳細な手術試験では、治療歴のある成人患者及び青年患者計 13 例を対象とした 13 件の大手術での本剤の有効性を評価した。大手術の内訳は、整形外科手術 9 件、消化器手術 1 件及び口腔外科手術 3 件であった。患者は手術前に本剤 80 IU/kg の単回投与、また手術後に本剤 40 IU/kg の投与を受けた。本剤 80 IU/kg の手術前投与は有効であり、手術当日に追加投与を要した患者はいなかった。手術後の 1～6 日目及び 7～13 日目における本剤の追加投与（40 IU/kg）の回数の中央値はそれぞれ 2.0 回及び 1.5 回であった。手術中及び手術後の本剤の総投与量の中央値は 241 IU/kg （範囲：81～460 IU/kg）であった。

5.2　薬物動態特性

本剤は他の修飾されていない血液凝固第 IX 因子製剤と比較して半減期が延長されている。本剤のすべての薬物動態試験は治療歴のある血友病 B 患者（血液凝固第 IX 因子 2%以下）を対象に評価した。血漿サンプルの解析は凝固一段法を用いて実施した。

青年及び成人における本剤の定常状態での薬物動態パラメータを表 4 に示す。

表 4　　青年及び成人における本剤 40 IU/kg 定常状態での薬物動態（幾何平均 CV%）

薬物動態パラメータ	13～17 歳 N=3	18 歳以上 N=6
半減期（$t_{1/2}$）(h)	103 (14)	115 (10)
回収率 (IU/mL)/(IU/kg)	0.018 (28)	0.019 (20)
$AUC_{0\text{-}168h}$ (IU・h/mL)	91 (22)	93 (15)
クリアランス (mL/h/kg)	0.4 (17)	0.4 (11)
平均滞留時間 (h)	144 (15)	158 (10)
分布容積 (mL/kg)	61 (31)	66 (12)
投与後 168 時間の FIX 活性 (IU/mL)	0.29 (19)	0.32 (17)

クリアランス＝体重で調整したクリアランス、回収率＝投与後 30 分の回収率、分布容積＝定常状態での体重で調整した分布容積、CV＝変動係数

定常状態での薬物動態セッションで評価したすべての患者において、本剤 40 IU/kg 週 1 回の投与後 168 時間の血液凝固第 IX 因子活性値が 0.24 IU/mL 以上であった。

本剤の単回投与後の薬物動態を年齢別に表 5 に示す。12 歳未満の小児患者への本剤の使用は適応としていない。

表 5　本剤（40 IU/kg）単回投与後の年齢別薬物動態（幾何平均 CV%）

薬物動態パラメータ	0～6 歳 N=12	7～12 歳 N=13	13～17 歳 N=3	≥18 歳 N=6
半減期（$t_{1/2}$）(h)	70 (16)	76 (26)	89 (24)	83 (23)
回収率 (IU/mL)/(IU/kg)	0.015 (7)	0.016 (16)	0.020 (15)	0.023 (11)
$AUC_{0\text{-}168h}$ (IU・h/mL)	46 (14)	56 (19)	80 (35)	91 (16)
クリアランス (mL/h/kg)	0.8 (13)	0.6 (22)	0.5 (30)	0.4 (15)
平均滞留時間 (h)	95 (15)	105 (24)	124 (24)	116 (22)
分布容積 (mL/kg)	72 (15)	68 (22)	59 (8)	47 (16)
投与後 168 時間の FIX 活性 (IU/mL)	0.08 (16)	0.11 (19)	0.15 (60)	0.17 (31)

クリアランス＝体重で調整したクリアランス、回収率＝投与後 30 分の回収率、分布容積＝定常状態での体重で調整した分布容積、CV＝変動係数

予測されたとおり、小児患者及び青年患者の体重で調整したクリアランスは、成人患者と比較して高かった。臨床試験では小児患者又は青年患者において投与量の調整は必要なかった。

定常状態でのトラフ値の平均を表 6 に示す。トラフ値は 40 IU/kg（週 1 回投与）群の患者における、定常状態での投与直前のすべての測定値（8 週間ごとに測定）に基づく。
12 歳未満の小児患者への本剤の使用は適用としていない。

表 6　本剤（40 IU/kg）定常状態の FIX 活性トラフ値*の平均

	0～6 歳 N=12	**7～12 歳 N=13**	**13～17 歳 N=9**	**18～65 歳 N=20**
FIX 活性トラフ値の平均（推定値）（IU/ml）及び 95%信頼区間	0.15 (0.13;0.18)	0.19 (0.16;0.22)	0.24 (0.20;0.28)	0.29 (0.26;0.33)

*FIX トラフ値＝次の週 1 回投与の前（投与日前 5～10 日間）に測定した定常状態での血液凝固第 IX 因子活性

成人及び青年患者 16 例〔うち普通体重（BMI 18.5～24.9）患者 6 例及び過体重（BMI 25～29.9）患者 10 例〕の薬物動態を評価した。普通体重と過体重の患者で薬物動態プロファイルの明らかな違いは認められなかった。

5.3　前臨床安全性データ

サルを対象とした反復投与毒性試験で、投与後 3 時間に軽度かつ一時的な体の震えがみられ、1 時間以内に収まった。この症状がみられたときの本剤投与量は 3,750 IU/kg であり、この量は臨床推奨用量（40 IU/kg）の 90 倍以上に相当した。体の震えの発現機序は同定されなかった。臨床試験においては、体の震えは報告されていない。

それまでの安全性薬理試験、ならびにラット及びサルを対象とした反復投与毒性試験の結果に基づき、非臨床データでヒトに対する安全性上の懸念は示されていない。

ラット及びサルを対象とした反復投与毒性試験では、脳脈絡叢の上皮細胞に 40 kDa の PEG が同定（免疫組織染色による）された。この所見で、組織損傷又は異常な臨床徴候は認められなかった。

マウス及びラットの分布及び排泄に関する試験で、本剤の 40 kDa の PEG 分子の広い分布がみられたが、分布がみられた組織から消失し、血漿を通して尿中（44～56%）及び糞中（28～50%）に排泄された。ラット組織の分布試験で終末相半減期（15～49 日間）のモデルデータに基づくと、40 kDa の PEG 分子はすべてのヒト組織で投与後 1～2 年で定常状態に達することになる。

本剤に関する長期間のがん原性動物試験、遺伝毒性試験、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

<u>製剤粉末：</u>
塩化ナトリウム、L-ヒスチジン、精製白糖、ポリソルベート 80、D-マンニトール、水酸化ナトリウム（pH 調整剤）、塩酸（pH 調整剤）。

<u>溶解液</u>
L−ヒスチジン、注射用水、水酸化ナトリウム（pH 調整剤）、塩酸（pH 調整剤）。

6.2　配合禁忌

配合変化試験は実施していないため、他の医薬品との配合、及び提供されるヒスチジン溶液以外の注入溶液との混合はしないこと。

6.3　使用期限

未開封
使用期限は2年間。30℃以下での保存では6ヵ月以内に使用すること。冷蔵庫から一度出した後は再び冷蔵庫に戻さないこと。室温保存を開始した日付を製品カートンに記入すること。

溶解後

本剤溶解後の使用時の化学的及び物理的安定性は、冷蔵庫（2～8℃）保存の場合は 24 時間、室温（30℃以下）保存の場合は4時間において示されている。

微生物学的観点から、本剤溶解液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の下にあり、通常は冷蔵庫保存（2～8℃）で24時間、室温（30℃以下）保存で4時間を超えない使用が推奨される。無菌状態に制御及びバリデーションされて溶解した場合はこの限りではない。

6.4　保存に関する特別な注意

冷蔵庫（2～8℃）で保存すること。冷凍しないこと。
遮光のため提供された外箱で保存すること。
本剤の室温での保存条件及び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

各容器の内容は以下のとおり：
– ゴム栓（クロロブチルゴム）が付いたガラス製バイアル（I型ガラス）、製剤粉末を含む。
– 溶解用バイアルアダプター（滅菌）
– 防止装置（ポリプロピレン）、ゴム製プランジャー（ブロモチブル）、ストッパー装置付先端キャップ（ブロモチブル）が付いたプレフィルドシリンジ、4 mLのヒスチジン溶液を含む。
– プランジャーロッド（ポリプロピレン）
包装1個に上記1つずつ含まれる。

6.6　廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意

本剤は、本剤の凍結乾燥粉末をシリンジに充填された溶液で溶解した後に静脈内注入すること。溶解後の本剤は、無色澄明であり、目視で確認できる異物は含まない。溶解後は投与する前に、本剤に微粒子及び変色がないか目視で確認すること。溶液が混濁又は沈殿がみられる場合は使用しないこと。

投与前の本剤の溶解方法についてはパッケージの手順書を参照のこと。

投与速度は、患者の快適レベルに応じて決め、最速4 mL／分とすること。

本剤一式のほかに、注入セット（チューブ及び翼状針）、滅菌アルコール綿、ガーゼパッド及び絆創膏の用意が必要である。これらの用品は本剤パッケージには含まれていない。

いかなる手順においても滅菌手技を用いること。

廃棄
注入後、シリンジと注入セット、バイアルとバイアルアダプターを安全に廃棄すること。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

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Denmark

8. 医薬品販売承認番号

EU/1/17/1193/001
EU/1/17/1193/002
EU/1/17/1193/003

9. 初回承認日／承認更新日

10. 本文改訂日

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

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use REBINYN safely and effectively. See full prescribing information for REBINYN.

REBINYN® (Coagulation Factor IX (Recombinant), GlycoPEGylated) lyophilized powder for solution for intravenous injection
Initial U.S. Approval: 2017

----------INDICATIONS AND USAGE----------
REBINYN, Coagulation Factor IX (Recombinant), GlycoPEGylated, is a recombinant DNA-derived coagulation Factor IX concentrate indicated for use in adults and children with hemophilia B for:

- On-demand treatment and control of bleeding episodes
- Perioperative management of bleeding

Limitations of Use: REBINYN is not indicated for routine prophylaxis in the treatment of patients with hemophilia B. REBINYN is not indicated for immune tolerance induction in patients with hemophilia B (1).

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
For intravenous infusion after reconstitution only (2).

- Each carton and vial label for REBINYN states the actual Factor IX potency in international units (IU) (2.1).
- Recommended dose for on-demand treatment and control of bleeding episodes: 40 IU/kg body weight for minor and moderate bleeds, and 80 IU/kg body weight for major bleeds. Additional doses of 40 IU/kg can be given (2.1).
- Recommended dose for perioperative management: Pre-operative dose of 40 IU/kg body weight for minor surgery, and 80 IU/kg body weight for major surgery. As clinically needed for the perioperative management of bleeding, repeated doses of 40 IU/kg (in 1-3 day intervals) within the first week after major surgery may be administered. Frequency may be extended to once weekly after the first week until bleeding stops and healing is achieved (2.1).

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
REBINYN is available as a lyophilized powder in single-use vials of 500, 1000, and 2000 IU (3).

----------CONTRAINDICATIONS----------
Do not use in patients who have known hypersensitivity to REBINYN or its components, including hamster proteins (4).

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

- Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, may occur. Should hypersensitivity reactions occur, discontinue REBINYN and administer appropriate treatment (5.1).
- Development of neutralizing antibodies (inhibitors) may occur. Perform an assay that measures Factor IX inhibitor concentration if bleeding is not controlled with the recommended dose of REBINYN or if the expected plasma Factor IX activity levels are not attained (5.2, 5.5).
- The use of Factor IX-containing products has been associated with the development of thrombotic complications (5.3).
- Factor IX activity assay results may vary with the type of activated partial thromboplastin time reagent used (5.5).

----------ADVERSE REACTIONS----------
The most frequently reported adverse reactions (≥ 1%) were itching and injection site reactions (6).

Animals administered repeat doses of REBINYN showed accumulation of PEG in the choroid plexus. The potential clinical implications of these animal findings are unknown (6.3).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Novo Nordisk Inc. at 1-877-668-6777 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch.*

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
Pediatric Use: No dose adjustment is needed (8.4).

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

Revised 05/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Dosing Guidelines
2.2 Reconstitution
2.3 Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hypersensitivity Reactions
5.2 Inhibitors
5.3 Thrombotic Events
5.4 Nephrotic Syndrome
5.5 Monitoring Laboratory Tests
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Immunogenicity
6.3 Neurologic Considerations
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
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
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

REBINYN, Coagulation Factor IX (Recombinant), GlycoPEGylated, is a recombinant DNA-derived coagulation Factor IX concentrate indicated for use in adults and children with hemophilia B for:

- On-demand treatment and control of bleeding episodes
- Perioperative management of bleeding

Limitations of Use:
REBINYN is not indicated for routine prophylaxis in the treatment of patients with hemophilia B. REBINYN is not indicated for immune tolerance induction in patients with hemophilia B.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intravenous infusion after reconstitution only.

2.1 Dosing Guidelines

- Dose and duration of treatment depend on the location and extent of bleeding, and the patient's clinical condition.
- If monitoring of Factor IX activity is performed, use a chromogenic assay or selected one-stage clotting assay validated for use with REBINYN [*see Warnings and Precautions (5.5)*].
- Each carton and vial label for REBINYN states the actual Factor IX potency in IU.

On-demand Treatment and Control of Bleeding Episodes
REBINYN dosing for on-demand treatment and control of bleeding episodes is provided in Table 1.

Table 1: Dosing for On-demand Treatment and Control of Bleeding Episodes

Type of bleeding	Recommended dose IU/kg body weight	Additional information
Minor and moderate For example: Uncomplicated joint bleeds, minor muscular bleeds, mucosal or subcutaneous bleeds	40	A single dose should be sufficient for minor and moderate bleeds. Additional doses of 40 IU/kg can be given.
Major For example: Intracranial, retroperitoneal, iliopsoas and neck bleeds, muscle bleeds with compartment syndrome and bleeds associated with a significant decrease in the hemoglobin level	80	Additional doses of 40 IU/kg can be given.

Perioperative Management
REBINYN dosing for perioperative management is provided in Table 2.

Table 2: Dosing for Perioperative Management

Type of surgical procedure	Recommended dose IU/kg body weight	Additional Information
Minor For example: Implanting pumps in subcutaneous tissue, skin biopsies or simple dental procedures	40	A single pre-operative dose should be sufficient. Additional doses can be given if needed.
Major For example: Body cavity is entered, mesenchymal barrier is crossed, fascial plane is opened, organ is removed, normal anatomy is operatively altered	80	Pre-operative dose
	40	As clinically needed for the perioperative management of bleeding, repeated doses of 40 IU/kg

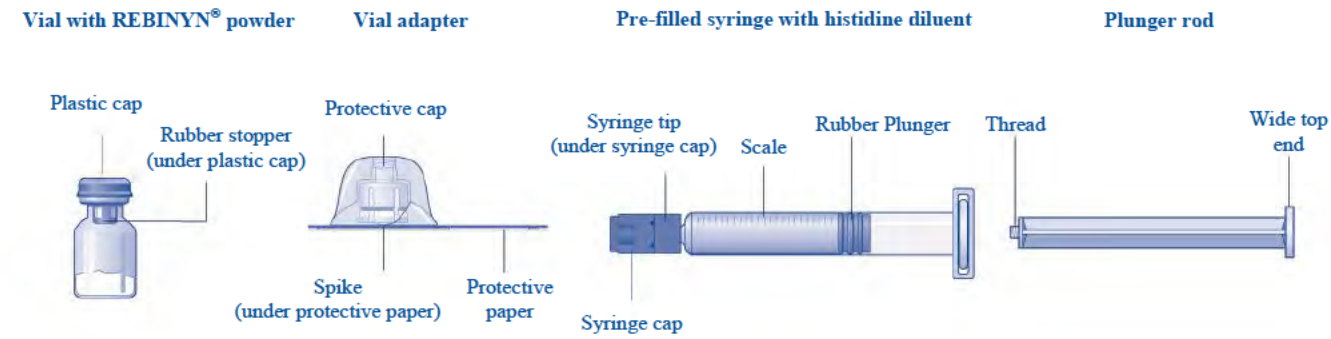
		(in 1-3 day intervals) within the first week after major surgery may be administered.* Due to the long half-life of REBINYN, the frequency of dosing in the post-surgical setting may be extended to once weekly after the first week until bleeding stops and healing is achieved.

*See 12.3 Pharmacokinetics, Table 8

2.2 Reconstitution

- Always wash hands and ensure that the area is clean before performing the reconstitution procedures.
- Use aseptic technique during the reconstitution procedures.
- If the patient uses more than one vial of REBINYN per infusion, reconstitute each vial according to the following instructions.

Overview of REBINYN Package



The instructions below serve as a general guideline for reconstitution of REBINYN. For full instructions, refer to the FDA-approved patient information and Instructions for Use.

Reconstitution

1. Bring the REBINYN vial and the pre-filled diluent syringe to room temperature.



2. Remove the plastic cap from the REBINYN vial.



3. Wipe the rubber stopper on the vial with a sterile alcohol swab and allow it to dry prior to use.

4. Remove the protective paper from the vial adapter. **Do not remove the vial adapter from the protective cap.**



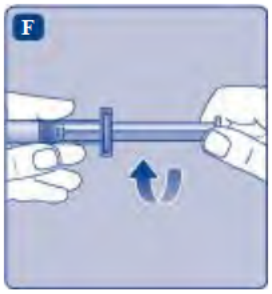
5. Place the vial on a flat and solid surface. While holding the protective cap, place the vial adapter over the REBINYN vial and press down firmly on the protective cap until the vial adapter spike penetrates the rubber stopper.



6. Remove the protective cap from the vial adapter.



7. Grasp the plunger rod as shown in the diagram. Attach the plunger rod to the syringe by holding the plunger rod by the wide top end. Turn the plunger rod clockwise into the rubber plunger inside the pre-filled diluent syringe until resistance is felt.



8. Break off the syringe cap from the pre-filled diluent syringe by snapping the perforation of the cap.



9. Connect the pre-filled diluent syringe to the vial adapter by turning it clockwise until it is secured.



10. Push the plunger rod to slowly inject all the diluent into the vial.



11. Without removing the syringe, gently swirl the REBINYN vial until all of the powder is dissolved.



12. Administer the REBINYN solution immediately [see *Administration* (2.3)]. If not used immediately after reconstitution, store the solution in the vial with the vial adapter and the syringe attached, at room temperature ≤ 86°F (30°C). Do not store for longer than 4 hours.

2.3 Administration

For intravenous infusion only.

- Accidental needle stick with a needle contaminated with blood can transmit infectious viruses including HIV (AIDS) and hepatitis. If a needle stick occurs, obtain immediate medical attention. Place needles in a sharps container after single use.
- Inspect the reconstituted REBINYN solution visually prior to administration [*see Description (11)*]. The solution should be clear and have no particles. Do not use if particulate matter or discoloration is observed.
- Do not administer REBINYN in the same tubing or container with other medicinal products.

1. Invert the REBINYN vial and slowly draw the solution into the syringe.



2. Detach the syringe from the vial adapter by turning the syringe counterclockwise.
3. Attach the syringe to the luer end of an infusion needle set.
4. Infuse the reconstituted REBINYN intravenously slowly over 1 to 4 minutes.
5. After infusion, safely dispose of the syringe with the infusion set, the vial with the vial adapter, any unused REBINYN, and other waste materials.

Caution: The pre-filled diluent syringe is made of glass with an internal tip diameter of 0.037 inches, and is compatible with a standard Luer-lock connector.

Some needleless connectors for intravenous catheters are incompatible with the glass diluent syringes (for example, certain connectors with an internal spike, such as Clave® /MicroClave®, InVision-Plus®, InVision-Plus CS®, Invision-Plus Junior®, Bionector®), and their use can damage the connector and affect administration. To administer REBINYN through incompatible needleless connectors, withdraw the reconstituted product into a standard 10 mL sterile Luer-lock plastic syringe.

If you encounter any problems with attaching the pre-filled histidine-diluent syringe to any Luer-lock compatible device, please contact Novo Nordisk at (844) 303-4448.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

REBINYN is available as a white to off-white lyophilized powder in single-use vials containing nominally 500, 1000, or 2000 IU per vial. Each carton and vial label for REBINYN states the actual Factor IX potency in IU.

After reconstitution with 4 mL of histidine diluent, the reconstituted solution contains approximately 125, 250 or 500 IU per mL of REBINYN respectively.

4 CONTRAINDICATIONS

REBINYN is contraindicated in patients who have known hypersensitivity to REBINYN or its components (including hamster proteins) [*see Warnings and Precautions (5.1) and Description (11)*]

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions

Allergic-type hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, are possible with REBINYN. The product may contain traces of hamster proteins which in some patients may cause allergic reactions. Early signs of allergic reactions, which can progress to anaphylaxis, may include angioedema, chest tightness, difficulty breathing, wheezing, urticaria, and itching. Observe patients for signs and symptoms of acute hypersensitivity reactions, particularly during the early phases of exposure to the product. Discontinue use of REBINYN if allergic- or anaphylactic - type reactions occur, and initiate appropriate treatment.

5.2 Inhibitors

The formation of inhibitors (neutralizing antibodies) to Factor IX may occur during Factor replacement therapy in the treatment of hemophilia B. Monitor all patients using clinical observations and laboratory tests for the development of inhibitors [*see Warnings and Precautions (5.5)*].

An association between the development of Factor IX inhibitors and allergic reactions has been reported. Evaluate patients experiencing allergic reactions for the presence of an inhibitor. Patients with Factor IX inhibitors may be at an increased risk of severe allergic reactions with subsequent exposure to Factor IX.

5.3 Thrombotic Events

The use of Factor IX-containing products has been associated with thrombotic complications. Due to the potential risk of thrombotic complications, monitor patients for early signs of thrombotic and consumptive coagulopathy when administering this product to patients with liver disease, post-operatively, to newborn infants, or to patients at risk of thrombosis or disseminated intravascular coagulation (DIC). In each of these situations, the benefit of treatment with REBINYN should be weighed against the risk of these complications.

5.4 Nephrotic Syndrome

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

5.5 Monitoring Laboratory Tests

If monitoring of Factor IX activity is performed, use a chromogenic assay or selected one-stage clotting assay validated for use with REBINYN [*see Dosage and Administration (2)*].

The one-stage clotting assay results can be significantly affected by the type of activated partial thromboplastin time (aPTT) reagent used, which can result in over- or under-estimation of Factor IX activity. Avoid the use of silica-based reagents, as some may overestimate the activity of REBINYN. If a validated one-stage clotting or chromogenic assay is not available locally, then use of a reference laboratory is recommended.

If bleeding is not controlled with the recommended dose of REBINYN, or if the expected Factor IX activity levels in plasma are not attained, then perform a Bethesda assay to determine if Factor IX inhibitors are present.

6 ADVERSE REACTIONS

Common adverse reactions (incidence ≥ 1%) reported in clinical trials for REBINYN were itching and injection site reactions.

6.1 Clinical Trials Experience

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

During the clinical development program, 115 previously treated male patients received at least one dose of REBINYN [*see Clinical Studies (14)*]. A previously treated patient was defined as a subject with a history of at least 150 exposure days to other Factor IX products (adolescent/adult subjects) or 50 exposure days to other Factor IX products (pediatric subjects), and no history of inhibitors. There were a total of 8801 exposure days, equivalent to 170 patient-years. A total of 40 patients (35%) were treated for more than 2 years.

Adverse reactions are shown in Table 3.

Table 3: Summary of Adverse Reactions in Previously Treated Patients

System Organ Class	Adverse Reaction	Number of subjects (%)
General disorders and administration site conditions	Injection site reactions	4 (4)
Immune system disorders	Hypersensitivity	1 (1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	Itching	3 (3)

6.2 Immunogenicity

Subjects were monitored for inhibitory antibodies to factor IX prior to dosing, on a monthly basis for the first three months, every two months up to one year, every three months for an additional year, and then every 6 months until end of trial.

No inhibitors were reported in the clinical trials in previously treated patients.

In an ongoing trial in previously untreated patients, anaphylaxis has occurred with development of a factor IX inhibitor following treatment with REBINYN. Inhibitor development and anaphylactic reactions are more likely to occur during the early phases of factor IX replacement therapy [*see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)*].

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.

6.3 Neurologic Considerations

Animals administered repeat doses of REBINYN showed accumulation of PEG in the choroid plexus [*see Animal Toxicology and/or Pharmacology (13.2)*]. The potential clinical implications of these animal findings are unknown. The physician should consider whether the patient may be vulnerable, such as infants and children who have developing brains and patients who are cognitively impaired. Physician's discretion is advised with regard to neurocognitive assessments, taking into consideration factors such as duration of use, cumulative dose, age of the patient and related comorbidities that are likely to increase the risks to patients. Adverse neurologic reactions should be reported.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no data with REBINYN use in pregnant women to determine whether there is a drug-associated risk. Animal reproduction studies have not been conducted with REBINYN. It is unknown whether REBINYN can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect fertility. REBINYN should be given to a pregnant woman only if clearly

needed. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defect and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary

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

8.4 Pediatric Use

Safety and efficacy of REBINYN were evaluated in 43 previously treated pediatric patients [*see Clinical Studies (14)*]. Twelve of these subjects (28%) were 1 to 6 years of age; 13 subjects (30%) were 7 to 12 years of age; and 18 subjects (42%) were 13 to 17 years of age. Pharmacokinetic parameters were evaluated for 28 of these subjects who were treated with REBINYN 40 IU/kg [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

No difference in the safety profile of REBINYN was observed between previously treated pediatric subjects and adult subjects. Body weight-adjusted clearance was higher for pediatric subjects than for adult subjects. Fixed doses were studied in the clinical trials and no dose adjustment was required for pediatric subjects.

Twenty-eight of the forty-three previously treated pediatric subjects (1 to 17 years old) were treated with REBINYN for 137 bleeding episodes. Results are provided in Table 4.

Table 4: Efficacy in treatment of bleeding episodes in pediatric subjects by age

	≤ 6 years	**7-12 years**	**13-17 years**
New bleeding episodes	n=11	n=31	n=95*
Efficacy assessment**			
Excellent or good	10 (91%)	29 (94%)	91 (97%)
Moderate or poor	1 (9%)	2 (6%)	3 (3%)
Number of injections to treat a bleeding episode			
1 injection	9 (82%)	27 (87%)	78 (82%)
2 injections	1 (9%)	4 (13%)	12 (13%)
> 2 injections	1 (9%)	-	5 (5%)

*Efficacy assessment was missing for one bleeding episode.
**Efficacy assessment [Response] was assessed according to a four-point scale using:
Excellent: Abrupt pain relief and/or clear improvement in objective signs of bleeding within 8 hours after a single injection;
Good: Noticeable pain relief and/or improvement in signs of bleeding within 8 hours after a single injection;
Moderate: Probable or slight beneficial effect within the first 8 hours after the first injection but requiring more than one injection within 8 hours;
Poor: No improvement, or worsening of symptoms within 8 hours after the second of two injections.

Animals administered repeat doses of REBINYN showed accumulation of PEG in the choroid plexus [*see Animal Toxicology and/or Pharmacology (13.2)]*. The potential clinical implications of these animal findings are unknown. No adverse neurologic effects of PEG have been reported in infants, children, and adolescents exposed to REBINYN during clinical trials. The potential consequences of long term exposure have not been fully evaluated [*see Section 6.3*].

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of REBINYN did not include sufficient numbers of subjects age 65 and over to determine whether or not they respond differently than younger subjects.

Animals administered repeat doses of REBINYN showed accumulation of PEG in the choroid plexus [*see Animal Toxicology and/or Pharmacology (13.2)]*. The potential clinical implications of these animal findings are unknown. No adverse neurologic effects of PEG have been reported in adults exposed to REBINYN during clinical trials, however use in older adults with baseline cognitive dysfunction has not been fully evaluated [*see Section 6.3*].

11 DESCRIPTION

REBINYN is a sterile, non-pyrogenic, white to off-white lyophilized powder for reconstitution with the provided histidine diluent for intravenous infusion. After reconstitution, the solution appears as a clear and colorless liquid, free from visible particles and contains the following excipients per mL: sodium chloride, 2.34 mg; histidine, 3.10 mg; sucrose, 10 mg; mannitol, 25 mg; polysorbate 80, 0.05 mg. REBINYN is available in single-use vials containing the labeled amount of Factor IX activity, expressed in IU. Each vial contains nominally 500 IU, 1000 IU or 2000 IU. REBINYN potency is assigned 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 concentrates. REBINYN contains no preservatives.

REBINYN is a purified recombinant human Factor IX (rFIX) with a 40 kilodalton (kDa) polyethylene-glycol (PEG) conjugated to the protein. The 40 kDa PEG group is selectively attached to specific -N-linked glycans in the rFIX activation peptide, with mono-PEGylated rFIX as the predominant form of REBINYN. The rFIX protein in REBINYN consists of a gamma-carboxylated (Gla) domain, two EGF-like (epidermal growth factor) domains, an activation peptide (which is cleaved off upon activation), and a protease domain. Once activated, the resulting rFIX has structural and functional properties similar to those of endogenous activated Factor IX. The primary amino acid sequence in REBINYN is identical to the Thr148 allelic form of human plasma-derived Factor IX and consists of 415 amino acids. The average molecular weight of REBINYN is approximately 98 kDa and the molecular weight of the protein moiety alone is 56 kDa. The nominal specific activity of REBINYN is 152 IU/mg protein.

REBINYN is produced by recombinant DNA technology in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells. No additives of human or animal origin are used in the cell culture, purification, conjugation, or formulation of REBINYN. The rFIX protein is purified by a series of chromatographic steps, including an affinity chromatography step using a monoclonal antibody (produced in CHO cells), to selectively isolate rFIX from the cell culture medium. The production process includes two dedicated viral clearance steps, namely a detergent treatment step for inactivation and a 20 nm filtration step for removal of viruses. The conjugation of the PEG-group is done by an enzymatic reaction during the purification process, followed by final purification of REBINYN.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Patients with hemophilia B are deficient in coagulation Factor IX, which is required for effective hemostasis. Treatment with REBINYN temporarily replaces the missing coagulation Factor IX.

The Factor IX in REBINYN is conjugated to a 40-kDa polyethylene glycol molecule, which slows down its removal from the blood circulation.

12.2 Pharmacodynamics

The administration of REBINYN increases plasma levels of Factor IX and can temporarily correct the coagulation defect in hemophilia B patients, as reflected by a decrease in aPTT.

12.3 Pharmacokinetics

Pharmacokinetic (PK) parameters of REBINYN were evaluated in previously treated subjects, including a subset of subjects in the adult/adolescent trial and all subjects in the main phase of the pediatric trial [*see Clinical Studies (14)*]. PK samples were collected prior to dosing and at multiple time points up to 168 hours after dosing. The analysis of plasma samples was conducted using the one-stage clotting assay.

Steady state pharmacokinetic parameters for adolescents and adults following once-weekly prophylactic treatment of REBINYN 40 IU/kg are shown in Table 5.

Table 5: Steady-state pharmacokinetic parameters of REBINYN (40 IU/kg) in adolescents and adults (geometric mean (CV))

PK Parameter	**13-17 years N=3**	**≥ 18 years N=6**
Half-life (hours)	103.1 (14.2)	114.9 (9.7)

Incremental Recovery$_{30min}$ (IU/dL per IU/kg)	1.82 (28.2)	1.92 (19.6)
AUC$_{0-168}$ (IU*hours/dL)	9072 (22)	9280 (15)
Clearance (mL/hour/kg)	0.4 (16.7)	0.4 (11.4)
Mean residence time (hours)	144.4 (15.3)	158.1 (9.6)
Vss (mL/kg)	60.5 (31.1)	65.8 (11.9)
Factor IX activity 168 h after dosing (%)	28.9 (18.6)	32.4 (17.1)

Abbreviations: AUC = area under plasma concentration-time curve; Vss= volume of distribution at steady state; CV=coefficient of variation.

The mean steady state pre-dose trough levels and post-dose peak levels across the clinical trials for all previously treated subjects are shown in Table 6.

Table 6: Factor IX peak and trough levels of REBINYN (40 IU/kg) by age at steady state

	≤ 6 years N=12	**7-12 years N=13**	**13-17 years N=9**	**≥18years N=20**
Mean Factor IX peak level (%) (95% CI)	65.5 (60.6; 70.7)	71.4 (66.3; 77.0)	82.8 (70.7; 96.9)	97.9 (87.7; 109.3)
Mean Factor IX trough level* (%) (95% CI)	15.4 (13.2; 17.9)	18.7 (16.2; 21.6)	23.7 (19.9; 28.2)	29.3 (26.0; 33.0)
Min, Max**	9.2; 24.5	8.3; 28.3	18.6; 34.6	21.3; 42.2

* Factor IX activity from samples collected at clinical site visits just prior to administration of next weekly dose
**Individual geometric mean trough values

Single-dose pharmacokinetic parameters of REBINYN in children, adolescents and adults are listed in Table 7.

Table 7: Single Dose Pharmacokinetic Parameters of REBINYN (40 IU/kg) in children, adolescents and adults (geometric mean (CV))

PK Parameter	**≤ 6 years N=12**	**7-12 years N=13**	**13-17 years N=3**	**≥18 years N=6**
Half-life (hours)	69.6 (15.8)	76.3 (25.5)	89.4 (24.1)	83.0 (22.5)
Incremental Recovery$_{30min}$ (IU/dL per IU/kg)	1.51 (7.31)	1.59 (16.2)	1.96 (14.7)	2.34 (11.3)
AUC$_{inf}$ (IU*h/dL)	4617 (14)	5618 (19)	7986 (35)	9063 (16)
Clearance (mL/hour/kg)	0.8 (13.0)	0.6 (21.9)	0.5 (30.4)	0.4 (14.7)
Mean residence time (hours)	95.4 (15.3)	105.1 (24.2)	124.2 (24.4)	115.5 (21.8)
Vss (mL/kg)	72.3 (14.8)	68.3 (21.7)	58.6 (7.8)	47.0 (15.9)
Factor IX activity 168 h after dosing (%)	8.4 (16.3)	10.9 (18.9)	14.6 (59.6)	16.8 (30.6)

Abbreviations: AUC = area under plasma concentration-time curve; Vss = volume of distribution at steady state; CV = coefficient of variation.

Pharmacokinetics were investigated in 9 subjects in the adult/adolescent trial, of which 5 were normal weight (body mass index (BMI) 18.5 to 24.9 kg/m^2) and 4 were overweight (BMI 25 to <29.9 kg/m^2). The pharmacokinetic parameters were not affected by BMI.

The Factor IX activity following 80 IU/kg infusion in major surgery is shown in Table 8.

Table 8: Factor IX activity following 80 IU/kg bolus for major surgery

	30 minutes	**8 hours[1]**	**24 hours[1]**	**48 hours[2]**
	N=13	N=12	N=12	N=7

Factor IX activity (%) Median (Range)	143 (123-224)	138 (101-175)	112 (62-146)	73 (40-110)

[1] Excludes one subject with no Factor IX activity measurement obtained.
[2] Excludes two subjects with no Factor IX activity measurement obtained and additionally 4 subjects re-dosed prior to second day after surgery for whom the Factor IX activity at 24 hours were 84%, 112%, 131% and 134%. The 48 hours measurement reflects a measurement on the 2nd day after surgery (range 47-57 hours).

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Studies in animals to evaluate the carcinogenic or genotoxic potential of REBINYN, or studies to determine the effects of REBINYN on fertility, have not been performed.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

REBINYN was intraveneously administered in repeat-dose toxicity studies in immune-deficient rats (40-1200 IU/kg/week for 26 weeks) and immune-competent monkeys (350-3750 IU/kg/week for four weeks). Accumulation of the 40-kDa polyethylene-glycol (PEG) was detected by immunohistochemical staining in epithelial cells of the choroid plexus in the brain of the majority of animals. This finding was not associated with morphological changes or abnormal clinical signs.

14 CLINICAL STUDIES

Four multicenter, non-controlled trials were conducted to evaluate the safety and efficacy of REBINYN in routine treatment, on-demand treatment and control of bleeding episodes, and perioperative management in previously treated male patients with hemophilia B (Factor IX activity ≤ 2%). Previously treated patients were defined as patients receiving treatment with other Factor IX products for ≥150 exposure days for adolescents and adults, and ≥50 exposure days for pediatric patients. The key exclusion criteria across trials included known or suspected hypersensitivity to trial or related products, known history of Factor IX inhibitors or current inhibitor ≥0.6 BU, HIV-positive with a viral load ≥400,000 copies/mL or CD4+ lymphocyte count ≤200/μL, additional congenital or acquired coagulation disorders, previous arterial thrombotic events, and recipients of immune modulating or chemotherapeutic medication.

The efficacy evaluation included 105 subjects: 62 adults (18 to 65 years old), 18 adolescents (13 to 17 years old), and 25 children (1 to 12 years old).

- Adult/adolescent trial: The trial included 74 adolescent and adult previously treated patients. There were two routine treatment arms, with single-blind randomization to either 10 IU/kg or 40 IU/kg once-weekly for approximately 52 weeks, and an open-label on-demand treatment arm for approximately 28 weeks.
- Surgery trial: The surgery trial included 13 previously treated adolescent and adult patients who received one infusion of REBINYN 80 IU/kg on the day of surgery, and post-operatively received infusions of 40 IU/kg, at the investigator's discretion, for up to 3 weeks after surgery.
- Adult/adolescent extension trial: There were 71 subjects from the adult/adolescent trial and surgery trial who continued routine treatment or on-demand treatment with REBINYN in an open-label extension trial, with the possibility to switch regimens during the trial.
- Pediatric trial: The main phase of the pediatric trial included 25 pediatric previously treated patients (1-12 years old) in which subjects received routine treatment with REBINYN 40 IU/kg once-weekly for approximately 52 weeks.

Treatment of Bleeding Episodes

A total of 597 bleeding episodes were reported in 79 out of 105 subjects in the clinical program in previously treated patients. Bleeding episodes were treated with REBINYN at 40 IU/kg for minor or moderate bleeds or 80 IU/kg for major bleeds, with additional doses of 40 IU/kg as needed. The median dose to treat a bleeding episode was 42.3 IU/kg.

An overall assessment of efficacy was performed by the subject (for home treatment) or the study site investigator (for treatment under medical supervision) using a 4-point scale of excellent, good, moderate, or poor. The overall success rate (defined as excellent or good) for treatment of bleeding episodes was 93.2% as shown in Table 9.

The success rate and dose needed for treatment of bleeding episodes were independent of the location of the bleeding. The success rate for treatment of bleeding episodes was also independent of whether the bleed was traumatic or spontaneous.

Table 9: Efficacy in treatment of bleeding episodes in previously treated patients

New Bleeding Episodes	n = 597
Efficacy assessment*	
Excellent or Good	551 (93%)
Moderate or Poor	40 (7%)
Number of injections to treat a bleeding episode	
1 injection	521 (87%)
2 injections	60 (10%)
>2 injections	16 (3%)

*Efficacy assessment was based on 591 evaluated bleeding episodes (data missing for six bleeding episodes). Efficacy was assessed according to a four-point scale using:
Excellent: Abrupt pain relief and/or clear improvement in objective signs of bleeding within 8 hours after a single injection;
Good: Noticeable pain relief and/or improvement in signs of bleeding within 8 hours after a single injection;
Moderate: Probable or slight beneficial effect within the first 8 hours after the first injection but requiring more than one injection within 8 hours;
Poor: No improvement, or worsening of symptoms within 8 hours after the second of two injections.

In the on-demand arm there were 143 bleeding episodes in 14 of 15 subjects. The overall success rate was 95.1% (135 of 142 evaluated bleeds). A total of 120 bleeds (83.9%) of the 143 bleeding episodes were treated with one injection, and 20 (14.0%) were treated with two injections.

Perioperative Management
In the surgery trial, the efficacy analysis of REBINYN in perioperative management included 13 surgical procedures of which 9 were major and performed in 13 previously treated adolescent and adult patients. The procedures included 9 orthopedic, 1 gastrointestinal and 3 in the oral cavity.

The hemostatic effect during surgery was evaluated on a four-point scale of excellent, good, moderate, or poor. The intraoperative hemostatic effect was rated as excellent or good for the 13 surgeries, for a success rate of 100%. A pre-operative dose of 80 IU/kg REBINYN was effective, and no subjects required additional doses on the day of surgery. The median number of additional 40 IU/kg doses in the post-operative period was 2.0 for Days 1 to 6, 1.5 for Days 7-13, and 3.0 for Days 1 to 13. The mean total consumption of REBINYN in the pre- and post-operative period was 241 IU/kg (range: 81 to 460 IU/kg). There was no unexpected postoperative bleeding.

Three additional major surgeries and 18 minor surgery procedures were evaluated in the extension trial for REBINYN in previously treated patients. The hemostatic effect during major and minor surgery was confirmed with a success rate of 100%.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied
- REBINYN is supplied in packages comprised of a single-use vial containing nominally 500, 1000, or 2000 IU of Factor IX potency; a MixPro® pre-filled diluent syringe containing 10 mM histidine solution (1.6 mg/mL), and a sterile vial adapter with 25 micrometer filter, which serves as a needleless reconstitution device.
- The actual Factor IX potency in IU is stated on each REBINYN carton and vial.

Table 10: REBINYN Presentations

Presentation (Nominal Product Strength; IU)	**Cap Color Indicator**	**Carton NDC Number**	**Components**
500	Red	NDC 0169 7905 01	• REBINYN in single-use vial [NDC

			0169 7955 11] • Pre-filled histidine diluent in syringe, 4 mL [NDC 0169 7009 98] • Vial adapter
1000	Green	NDC 0169 7901 01	• REBINYN in single-use vial [NDC 0169 7911 11] • Pre-filled histidine diluent in syringe, 4 mL [NDC 0169 7009 98] • Vial adapter
2000	Yellow	NDC 0169 7902 01	• REBINYN in single-use vial [NDC 0169 7922 11] • Pre-filled histidine diluent in syringe, 4 mL [NDC 0169 7009 98] • Vial adapter

- The REBINYN vials are made of glass, closed with a chlorobutyl rubber stopper (not made with natural rubber latex), and sealed with an aluminum cap.
- The pre-filled diluent syringes are made of glass, with a siliconised bromobutyl rubber plunger (not made with rubber latex).
- The closed vials and pre-filled diluent syringes are equipped with a tamper-evident snap-off cap which is made of polypropylene.

Storage and Handling

- Store REBINYN in the original package in order to protect from light.
- Store REBINYN under refrigeration at a temperature of 36°F-46°F (2°C – 8°C) for up to 24 months from the date of manufacture until the expiration date stated on the label.
- REBINYN may be stored at room temperature not to exceed 86°F (30°C) for up to 6 months within the 24-month time period. Record the date when the product was removed from the refrigerator in the space provided on the outer carton. The total time of storage at room temperature should not exceed 6 months. Do not return the product to the refrigerator.
- Do not use REBINYN after the end of the 6-month period at room temperature storage, or after the expiration date stated on the vial, whichever occurs earlier.
- Do not freeze REBINYN.
- Use REBINYN within 4 hours after reconstitution when stored at room temperature. Store the reconstituted product in the vial.
- Discard any unused reconstituted product stored at room temperature for more than 4 hours.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- Advise patients to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).
- Inform patients of the early signs of hypersensitivity reactions including rash, hives, itching, facial swelling, tightness of the chest and wheezing. Advise patients to discontinue use of the product and contact their healthcare provider if these symptoms occur.
- Advise patients to contact their healthcare provider for further treatment and/or assessment if they experience a lack of a clinical response to Factor IX therapy, as in some cases this may be a manifestation of an inhibitor.
- Advise patients to contact their healthcare provider if they experience any thrombotic complications.
- Advise patients to follow the recommendations regarding proper sharps disposal provided in the FDA-approved Instructions for Use.

Version: 1

License Number: 1261

REBINYN® and MixPro® are trademarks of Novo Nordisk A/S.
For Patent Information, refer to: http://novonordisk-us.com/patients/products/product-patents.html

Clave® and MicroClave® are registered trademarks of ICU Medical Inc.
InVision-Plus®, InVision-Plus CS®, Invision-Plus® Junior® are registered trademarks of RyMed Technologies, Inc.
Bionector® is a registered trademark of Vygon.

© 2017 Novo Nordisk

For information contact:
Novo Nordisk Inc.
800 Scudders Mill Road
Plainsboro, NJ 08536, USA
1-844-REB-INYN

Manufactured by:
Novo Nordisk A/S
Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd

添付文書の重要点
これらの重要点には、REBINYN 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含まれていない。REBINYN の添付文書（全文）を参照のこと。

REBINYN® - PEG 化遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子製剤
静注用凍結乾燥粉末注射剤
米国初回承認：2017 年

----------効能・効果----------
REBINYN（PEG 化遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子製剤）は、成人及び小児の血友病 B 患者を対象とした、遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子製剤であり、以下を適応とする。
- 出血時の治療及び管理
- 周術期の出血の管理

使用制限：REBINYN は血友病 B 患者における定期的補充療法を適応としない。また、REBINYN は血友病 B 患者の免疫寛容誘導を適応としない（1 項）。

----------用法・用量----------
溶解後、静脈内投与のみの使用とする（2 項）。
- REBINYN の各カートン及び各バイアルの表示は、それぞれの実際の血液凝固第 IX 因子（FIX）〔単位：国際単位（IU）〕の含有量をあらわす（2.1 項）。
- 出血時の治療及び管理での推奨用量は以下のとおり：軽度又は中等度の出血には体重 1 kg あたり 40 IU、重度の出血には体重 1 kg あたり 80 IU。体重 1 kg あたり 40 IU を追加投与できる（2.1 項）。
- 周術期の推奨用量は以下のとおり：小手術には体重 1 kg あたり 40 IU、大手術には体重 1 kg あたり 80 IU の手術前投与。周術期の出血管理において臨床的に必要な場合、大手術後 7 日間は体重 1 kg あたり 40 IU を 2 回まで（1～3 日の間隔をあけて）追加投与できる。投与頻度は、術後 7 日以降は止血・治癒するまで週 1 回まで延長して投与できる（2.1 項）。

----------剤形及び含量----------
REBINYN は、500、1000 又は 2000 IU の単回使用バイアルに充填された凍結乾燥粉末である。（3 項）。

----------禁忌----------
REBINYN 及びその成分（ハムスタータンパク質を含む）に対して過敏症の既往歴のある患者には使用しないこと（4 項）。

----------警告及び使用上の注意----------
- アナフィラキシーを含む過敏症反応を発現するおそれがある。過敏症反応が起きた場合は、本剤の投与を中止し、適切な治療を行うこと（5.1 項）。
- 中和抗体（インヒビター）が発生するおそれがある。本剤の推奨用量を投与しても出血のコントロールが良好でない場合もしくは予測された血漿中凝固第 IX 因子活性レベルに達さない場合は、第 IX 因子インヒビター濃度の測定検査を行うこと（5.2 項、5.5 項）。
- 血液凝固第 IX 因子含有製剤の使用により、血栓塞栓性合併症の発現が報告されている（5.3 項）。
- 血液凝固第 IX 因子活性の測定結果は、使用する aPTT 試薬（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）の種類により異なる可能性がある（5.5 項）。

----------副作用----------
もっとも高頻度（発現率 1%以上）で報告された副作用は、そう痒症及び注射部位反応であった（6 項）。

本剤を反復投与した動物試験で、脈絡叢における PEG の蓄積が認められた。動物におけるこれらの所見に関する臨床上の潜在的意義は不明である（6.3 項）。

副作用の疑いがある場合には、Novo Nordisk Inc.（1-877-667）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----------
小児患者：投与量の調整は必要ない（8.4 項）。

患者カウンセリング情報（PATIENT COUNSELING INFORMATION）及び FDA 承認済みの患者向け文書（patient labeling.）は 17 項を参照のこと。

2017 年 5 月改訂

詳細な処方情報：目次*

1. 効能効果
2. 用法・用量
   - 2.1 用量ガイドライン
   - 2.2 溶解
   - 2.3 投与
3. 剤形及び含量
4. 禁忌
5. 警告及び使用上の注意
   - 5.1 過敏症反応
   - 5.2 インヒビター
   - 5.3 血栓塞栓性事象
   - 5.4 ネフローゼ症候群
   - 5.5 臨床検査モニタリング
6. 副作用
   - 6.1 臨床試験成績
   - 6.2 免疫原性
   - 6.3 神経認知機能の考慮
8. 特別な患者集団への投与
   - 8.1 妊娠
   - 8.2 授乳婦
   - 8.4 小児への投与
   - 8.5 高齢者への投与
11. 性状
12. 臨床薬理
   - 12.1 作用機序
   - 12.2 薬力学
   - 12.3 薬物動態
13. 非臨床毒性
   - 13.1 がん原性、変異原性、生殖発生毒性
   - 13.2 動物毒性及び／又は臨床薬理
14. 臨床試験
16 包装／貯法及び取扱い上の注意
17 患者カウンセリング情報

*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。

添付文書（全文）

1　効能・効果

REBINYN、遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子製剤（PEG 化）は、成人及び小児の血友病 B 患者を対象とした遺伝子組換え技術で製造された血液凝固第 IX 因子製剤であり、以下を適応とする。

- 出血時の治療及び管理
- 周術期の出血の管理

使用制限：REBINYN は血友病 B 患者における定期的補充療法を適応としない。また、REBINYN 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

溶解後、静脈内投与のみの使用とする。

2.1　用量ガイドライン

- 投与量及び投与間隔は出血の部位及び程度、ならびに患者の臨床症状により異なる。
- 血液凝固第 IX 因子活性のモニタリングを行う場合、発色性合成基質法又は、本剤の使用でバリデーション済みの特定の凝固一段法を用いること（警告及び使用上の注意 5.5 項）。
- 本剤の各カートン及び各バイアルは、それぞれ表示量の血液凝固第 IX 因子（単位：IU）を含有する。

出血時の治療及び管理：

出血時の治療及び管理における本剤の投与方法を表 1 に示す。

表 1：出血時の治療及び管理における投与方法

出血の種類	体重 1 kg あたり推奨用量（IU）	補足情報
軽度及び中等度の出血 例：単純性関節内出血、軽微な筋肉内出血、粘膜出血又は皮下出血	40	軽度及び中等度の出血には単回投与で十分な効果が得られる。体重 1 kg あたり 40 IU の追加投与ができる。
重度の出血 例：頭蓋内出血、後腹膜出血、腸腰筋及び頸部の出血、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血、重大なヘモグロビン濃度の減少を伴う出血	80	体重 1 kg あたり 40 IU の追加投与ができる。

周術期の出血管理：

周術期管理における本剤の投与方法を表 2 に示す。

表 2：周術期の出血管理における投与方法

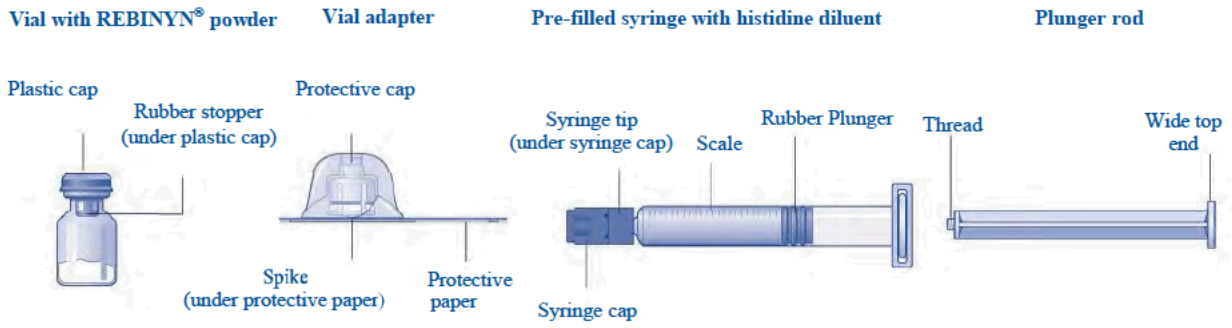
手術の種類	体重 1 kg あたり推奨用量（IU）	補足情報
小手術 例：皮下組織へのポンプ移植、皮膚生検又は単純な歯科的措置	40	単回投与で十分な効果が得られる。必要に応じて追加投与ができる。
大手術 例：体腔内の手術、間葉系幹細胞壁を横切開する手術、筋膜面を切開する手術、組織を切除する手術、正常な組織構造の手術による変更	80	手術前投与。
	40	周術期の出血管理のために臨床的に必要な場合、大手術後 7 日間は体重 1 kg あたり 40 IU を 2 回まで（1～3 日の間隔をあけて）追加投与できる*。 本剤の半減期は長いため、手術後の投与頻度は、術後 7 日以降は止血・治癒するまで週 1 回まで延長して投与できる。

*薬物動態 12.3 項 表 8 参照

2.2 溶解

- 溶解する際は常に手を洗い、溶解手順を実施する前に作業場所が清潔であることを確認する。
- 無菌操作法を用いて溶解する。
- 1回の注入に本剤の複数のバイアルを使用する場合、バイアルごとに以下の方法で溶解する。

<u>REBINYN パッケージ概要</u>



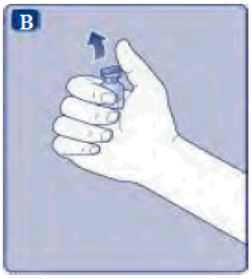
本剤の溶解に関する一般的なガイドラインは以下の手順のとおり。詳細については、FDA 承認済みの患者向け情報及び操作手順書（全文）を参照のこと。

<u>溶解</u>

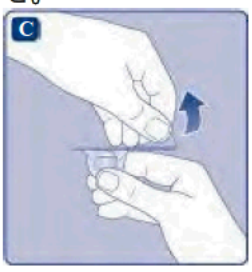
1. 本剤バイアル及びプレフィルドシリンジ（溶解液用）を室温条件下に取り出す。



2. 本剤バイアルのプラスチックのキャップを外す。



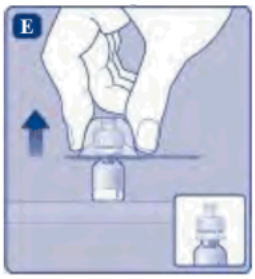
3. 滅菌アルコール綿でバイアルのゴム栓を拭き、使用前に拭いた部分を乾かす。
4. バイアルアダプターの保護シールはがす。**バイアルアダプターを保護キャップから取り外さないこと。**



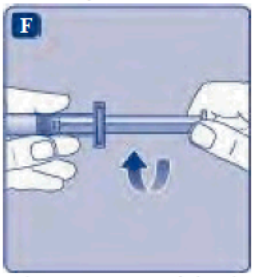
5. バイアルを水平で硬い台に置く。保護キャップを持ちながら、バイアルアダプターを本剤バイアルの上から（保護キャップの方に）しっかりと押しこみ、バイアルアダプターのスパイクをバイアルのゴム栓に貫通させる。



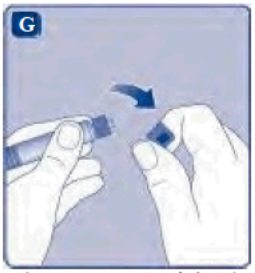
6. バイアルアダプターから保護キャップを外す。



7. 図のようにプランジャーロッドを持つ。プランジャーロッドの円盤部を持ちながらシリンジに取り付ける。プランジャーロッドをシリンジに入れ、抵抗を感じるまでプランジャーロッドを時計回りに回す。



8. プレフィルド溶解液シリンジのシリンジキャップを、折り目から外れるまで下に折り曲げて外す。



9. プレフィルド溶解液シリンジをバイアルアダプターに、抵抗を感じるまで時計回りに回して取り付ける。



10. ゆっくりとプランジャーロッドを押し、すべての溶解液をバイアルの中に注入する。



11. シリンジが入った状態のまま、粉がすべて溶けきるまで本剤バイアルを静かに回す。



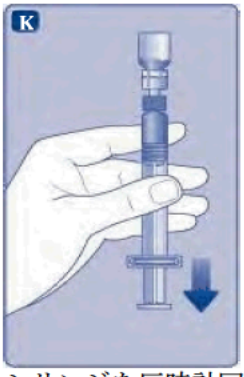
12. すぐに本剤溶液を投与する（投与 2.3 項）。溶解後すぐに投与しない場合は、バイアルの溶液をバイアルアダプター及びシリンジを取り付けたまま室温（86°F：30°C）以下で保管し、4 時間以内に使用すること。

2.3 投与

本剤は静脈内投与のみの使用とする。

- 血液で汚染した針での偶発的針穿刺により、HIV（AIDS）等のウイルス及び肝炎の感染伝播が生じるおそれがある。万一針穿刺が起きた場合は、直ちに医師の診察を受けること。シリンジ使用後は針を鋭利物容器に格納すること。
- 投与する前に、本剤の溶解した溶液を目視すること（形状 11 項）。本剤溶液は澄明で異物は含まない。粒子状物質及び変色がみられる場合は使用しないこと。
- 本剤と他の医薬品を同じチューブ及び容器で混合して投与しないこと。

1. 本剤のバイアルが上にくるように逆さにし、溶液をゆっくりシリンジに流し込む。



2. シリンジを反時計回りに回しながらバイアルアダプターからシリンジを外す。
3. 注入針（点滴）セットのルアー先端部にシリンジを取り付ける。
4. 溶解した本剤を 1～4 分間かけて緩徐に静脈内投与する。
5. 注入後、危険のないように、注入（点滴）セットとシリンジ、バイアルアダプターとバイアル、本剤の残液、ならびに他の廃棄物を廃棄する。

注意：プレフィルド溶解液シリンジは直径 0.037 インチのガラス製シリンジであり、標準的なルアーロックコネクターに対応している。

ガラス製の溶解液シリンジは、一部の静脈内カテーテル用ニードルレスコネクター〔例：Clave®（MicroClave®社）、InVision-Plus®、InVision-Plus CS®、InVision-Plus Junior®、Bionector®等の内部に針がある構造の一部のコネクター〕に未対応であり、装着するとコネクターに損傷を与えて注入に影響を及ぼすおそれがある。未対応のコネクターを用いて本剤を投与する場合は、溶解液を滅菌プラスチック製の標準的なルアーロック用シリンジ（10 mL）に移し替えること。

プレフィルド溶解液シリンジをいずれの種類のルアーロック対応機器に装着する際にも、問題が起きた場合には、Novo Nordisk（844-303-4448）に連絡すること。

3　剤形及び含量

本剤は白色の凍結乾燥粉末であり、単回使用バイアルにそれぞれ表示量 500、1000 又は 2000 IU で充填して提供される。実際の血液凝固第 IX 因子の力価（単位：IU）は各カートン及び各バイアルに記載のとおりである。

ヒスチジン溶液（専用溶解用液）4 mL で溶解した後の溶液はそれぞれ約 125、250 又は 500 IU 含有する。

4　禁忌

本剤は、本剤又はその成分（ハムスタータンパク質を含む）に対する過敏症の既往がある患者には禁忌である（警告及び使用上の注意 5.1 項、性状 11 項）。

5　警告及び使用上の注意

5.1　過敏症反応

本剤の投与によりアナフィラキシーを含むアレルギー性の過敏症反応があらわれる可能性がある。本剤には、微量のハムスタータンパク質が含まれ、一部の患者にアレルギー反応を引き起こすおそれがある。悪化するとアナフィラキシーを引き起こすおそれのあるアレルギー反応の初期症状には、血管浮腫、胸部圧迫感、呼吸困難、喘鳴、蕁麻疹及びそう痒症などが含まれる。急性過敏症反応の徴候及び症状について、特に本剤の投与後初期には、患者を観察すること。アレルギー様反応又はアナフィラキシー様反応がみられる場合は、本剤の使用を中止し、適切な処置を行うこと。

5.2　インヒビター

血友病 B 患者における血液凝固因子補充療法により、血液凝固第 IX 因子に対するインヒビター（中和抗体）が発生するおそれがある。臨床観察及び臨床検査によりすべての患者のインヒビター発生をモニターすること（警告及び使用上の注意 5.5 項）。

血液凝固第 IX 因子に対するインヒビターの発生とアレルギー反応の関係が報告されている。アレルギー反応を呈する患者はインヒビターの存在について検査を行うこと。血液凝固第 IX 因子に対するインヒビターが認められた患者は、その後の血液凝固第 IX 因子の曝露により重度のアレルギー反応のリスクが増加する可能性がある。

5.3　血栓塞栓性事象

血液凝固第 IX 因子含有製剤の投与による血栓塞栓性合併症の発現が認められている。血栓塞栓性合併症の潜在的リスクが考えられることから、肝疾患の患者、術後の患者、新生児、血栓塞栓性事象又は播種性血管内凝固症候群（DIC）のリスクがある患者に本剤の投与を行う場合は、その患者の血栓性及び消費性の凝固障害の初期症状についてモニターを行うこと。これらの状況において、本剤の治療上の有益性がこの合併症のリスクを上回っていること。

5.4　ネフローゼ症候群

血液凝固第 IX 因子に対するインヒビターを有する血友病 B 患者において血液凝固第 IX 因子製剤を用いた免疫寛容誘導後にネフローゼ症候群を発現しており、特に血液凝固第 IX 因子に対するアレルギー反応の既往を有する患者で頻繁に報告されている。免疫寛容誘導に対する本剤使用の安全性及び有効性は確立されていない。

5.5　臨床検査のモニタリング

血液凝固第 IX 因子活性のモニタリングを行う場合は、発色性合成基質法、又は本剤の使用でバリデーション済の特定の凝固一段法を用いること（用法・用量 2 項）。

凝固一段法による測定結果は、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（aPTT 試薬）の種類により著しい影響を受け、その結果血液凝固第 IX 因子活性が過大評価又は過小評価される可能性がある。シリカ系試薬は本剤の活性測定で過大評価されるおそれがあるため、使用しないこと。バリデーション済の凝固一段法、もしくは発色性合成基質法を現地で用いることができない場合は、臨床検査機関の使用が推奨される。

本剤の推奨用量を投与しても出血のコントロールが良好でない場合、又は予測され血漿中の第 IX 因子活性に達さない場合は、血液凝固第 IX 因子に対するインヒビターの存在を特定のためベセスダ法による検査を行うこと。

6　副作用

本剤の臨床試験において、高頻度（発現率 1%以上）で報告された副作用は、そう痒症及び注射部位反応であった。

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、1 つの薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を、別の薬剤の臨床試験で認められた副作用の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。

臨床開発プログラムにおいて、治療歴のある男性患者 115 例に本剤を 1 回以上投与した（臨床試験 14 項）。治療歴のある患者の定義は、他の血液凝固第 IX 因子製剤への 150 日以上の曝露歴を有する青年又は成人、又は他の血液凝固第 IX 因子製剤への 50 日以上の曝露歴を有する小児で、いずれもインヒビター発生の既往がない患者とした。曝露日数は合計 8,801 日であり、170 人・年に相当した。2 年間以上の投与を受けた患者は 40 例（全体の 35%）であった。

副作用を表 3 に示す。

表 3：治療歴のある患者における副作用（概要）

器官別大分類	副作用	発現した患者数（%）
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応	4 例（4%）
免疫性障害	過敏症	1 例（1%）
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	3 例（3%）

6.2　免疫原性

臨床試験では最初の 3 ヵ月間は 1 ヵ月ごと、その後 1 年間は 2 ヵ月ごと、その後さらに 1 年間は 3 ヵ月ごと、その後の試験期間終了まで 6 ヵ月ごとに、本剤の投与前の血液凝固第 IX 因子に対するインヒビター抗体をモニターした。
治療歴のある患者を対象とした臨床試験では、インヒビターの発生は報告されなかった。

治療歴のない患者を対象とした試験（進行中）では、本剤投与後に血液凝固第 IX 因子に対するインヒビターの発生をともなうアナフィラキシーが認められた。インヒビターの発生及びアナフィラキシー反応は、血液凝固第 IX 因子の補充療法開始後初期に起こりやすい（警告及び使用上の注意 5.1 項、5.2 項）。

抗体産生の検出は、測定法の感度及び特異性に大きく依存する。また、測定で認められた抗体（中和抗体を含む）陽性は、測定法、検体の取扱い、サンプル採取時期、患者の併用薬剤及び基礎疾患を含むいくつかの要因に影響されている可能性がある。

6.3 神経認知機能の考慮

本剤を反復投与した動物試験で、脈絡叢における PEG の蓄積が認められた（動物毒性及び臨床薬理 13.2 項）。動物におけるこれらの所見に関する臨床上の潜在的意義は不明である。医師は患者について、脳が発達中の乳幼児及び小児、ならびに認知障害患者のように脆弱である可能性を考慮すること。医師は、本剤の投与期間、累積投与量、患者の年齢や併存疾患といった患者のリスクが増加しやすい要因を考慮に入れ、神経認知的評価に関して熟慮の上で判断すること。神経系に関連する副作用は必ず報告すること。

8 特別な患者集団への投与

8.1 妊娠

リスクの概要
妊娠中の女性における本剤投与時の薬剤関連リスクを評価するデータはない。動物を用いた本剤の生殖発生毒試験は実施していない。本剤の使用により妊婦の胎児への有害な影響、又は受胎能への影響を及ぼすおそれがあるかは明らかではない。本剤は明らかに必要性があるときのみ妊婦へ投与すること。米国の一般集団で臨床上妊娠が認められた女性における重大な先天異常及び流産の背景リスク（推定値）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
本剤のヒト母乳中への移行、母乳栄養児に対する影響、ならびに乳汁産生に対する影響に関する情報はない。母乳栄養による乳児の成長及び健康へのベネフィットは、母親の本剤の臨床的必要性と、本剤又は母親の基礎的疾患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。

8.4 小児への投与

治療歴のある小児患者 43 例を対象として本剤の安全性及び有効性を評価した（臨床試験 14 項）。43 例中 12 例（28%）が 1～6 歳、13 例（30%）が 7～12 歳、18 例（42%）が 13～17 歳であった。このうち、体重 1 kg あたり 40 IU を投与した 28 例の薬物動態パラメータを評価した（薬物動態 12.3 項）。

治療歴のある小児患者と成人患者で、本剤の安全性プロファイルに違いは認められなかった。体重で調整したクリアランスは、成人患者と比較して小児患者で高かった。臨床試験で固定用量を検討した結果、小児患者には用量の調整が必要なかった。

治療歴のある小児患者 43 例中 28 例（1～17 歳）で 137 回の出血に対して本剤を投与した。試験結果を表 4 に示す。

表 4：小児患者の出血時治療の有効性（年齢別）

	6 歳以下	7～12 歳	13～17 歳
新規出血回数	n=11	n=31	n=95*
有効性の評価結果**			
著効又は有効	10（91%）	29（94%）	91（97%）
やや有効又は効果不十分	1（9%）	2（6%）	3（3%）
出血治療に要した投与回数			
1 回	9（82%）	27（87%）	78（82%）
2 回	1（9%）	4（13%）	12（13%）
3 回以上	1（9%）	-	5（5%）

*有効性の評価ができなかった出血が 1 回含まれる。
**有効性（治療に対する反応）は、以下のとおり 4 段階の基準で評価した。
著効：1 回の投与後 8 時間以内の急速な疼痛の緩和、及び／又は客観的な出血徴候の明らかな改善
有効：1 回の投与後 8 時間以内の明らかな疼痛の緩和、及び／又は出血徴候の改善
やや有効：初回投与後 8 時間以内に有益な効果が得られると考えられるか、又はわずかに効果が得られる、しかし 8 時間以内に複数回の投与が必要。
効果不十分：2 回の投与後 8 時間以内に改善が認められない、又は症状の悪化

本剤を反復投与した動物試験で、脈絡叢における PEG の蓄積が認められた（動物毒性及び臨床薬理 13.2 項）。動物におけるこれらの所見に関する臨床上の潜在的意義は不明である。臨床試験で本剤を投与した幼児患者、小児患者及び青年患者における PEG の神経に関する有害作用は報告されていない。長期間の曝露による潜在的な影響は完全には評価されていない（6.3 項）。

8.5　高齢者への投与

本剤の臨床試験では 65 歳以上の患者数が十分に含まれなかったため、本剤投与による高齢患者の反応が若年患者と異なるかどうか評価できていない。

本剤を反復投与した動物試験で、脈絡叢における PEG の蓄積が認められた（動物毒性及び臨床薬理 13.2 項）。動物におけるこれらの所見に関する臨床上の潜在的意義は不明である。ベースライン時に認知機能障害のある高齢成人患者における本剤使用について十分に評価できていないが、臨床試験で本剤を投与した成人患者における PEG の神経に関する有害作用は報告されていない。（6.3 項）。

11　性状

本剤は、滅菌済み、非発熱性の白色の凍結乾燥粉末であり、ヒスチジン溶液で溶解して静脈内投与する。粉末溶解後の本剤溶液は、無色澄明であり、目視可能な異物は含まれず、添加物は 1 mL あたりに塩化ナトリウムを 2.34 mg、L-ヒスチジンを 3.10 mg、精製白糖を 10 mg、D-マンニトールを 25 mg、ポリソルベート 80 を 0.05 mg 含有している。本剤の血液凝固第 IX 因子活性（単位：IU）は単回使用ラベルに表示されている。各バイアルは、それぞれ表示量 500 IU、1000 IU 及び 2000 IU で充填されている。本剤の力価は、*in vitro* での aPTT に基づく凝固一段法（WHO の定めた血液凝固第 IX 因子製剤の国際標準血漿に対して較正した測定法）で定量したものである。本剤は保存剤を含有していない。

本剤は、40 kDa のポリエチレングリコール（PEG）がタンパク質に結合した組換えヒト血液凝固第 IX 因子（rFIX）製剤である。rFIX の活性化ペプチドにおいて 40 kDa の PEG 基が特定の N-結合型糖鎖部位に選択的に結合し、モノ PEG 化した rFIX が本剤の大部分を占める。本剤の rFIX タンパク質は、1 つの Gla（γ-カルボキシグルタミン酸）ドメイン、2 つの EGF 様（上皮成長因子）ドメイン、1 つの活性化ペプチド（活性化がおきると開裂する）及び 1 つのセリンプロテアーゼドメインで構成される。活性化された結果、rFIX は内因性の活性化第 IX 因子と同じ構造及び機能的特性を有する。本剤の一次アミノ酸配列は、ヒト血漿由来第 IX 因子の Thrl 148 対立形質と同一であり、415 個のアミノ酸からなる。本剤の平均分子量は約 98 kDa であり、タンパク質分子だけの分子量は 56 kDa である。本剤の比活性はタンパク質 1 mg あたり約 152 IU である。

本剤はチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞内で遺伝子組換え技術により製造される製剤である。本剤の細胞培養、精製、抱合又は処方においてヒト又は動物に由来する添加物は使用していない。rFIX タンパク質は、細胞培地から rFIX を選択的に分離するために、モノクローナル抗体（CHO 細胞内で生成）を用いたア

フィニティークロマトグラフィー法を含む、何段階かのクロマトグラフィー工程を経て精製される。本剤の製造工程には、2つのウイルスクリアランス専用の工程、つまりウイルス不活化のための洗浄処理工程及びウイルス除去のための 20 nm の濾過工程が含まれる。PEG 基は精製工程での酵素反応により結合され、その後に本剤の最終精製が行われる。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

血友病 B 患者は、効果的な止血に不可欠な血液凝固第 IX 因子を欠損している。本剤により、この欠損している血液凝固第 IX 因子を一時的に補充する治療ができる。

本剤中の血液凝固第 IX 因子は、40 kDa の PEG 分子に結合しており、これにより第 IX 因子の血液循環からの遊離が遅くなる。

12.2 薬力学的作用

本剤の投与により第 IX 因子の血漿レベルを上昇させ、血友病 B 患者の第 IX 因子の欠損を一時的に補正することができる。このことは aPTT（活性化部分トロンボプラスチン時間）の減少として反映される。

12.3 薬物動態

治療歴のある患者における本剤の薬物動態パラメータを評価した。患者集団には、成人及び青年患者を対象とした試験での部分集団、ならびに小児患者を対象とした試験の主要期間でのすべての患者が含まれた（臨床試験 14 項）。薬物動態評価ための検体は投与前、及び投与後 168 時間までの複数の時点で採取し、血漿検体は凝固一段法を用いて解析した。

定期補充療法で本剤 40 IU/kg を週 1 回投与した青年及び成人患者の定常状態での薬物動態を表 5 に示す。

表 5：青年及び成人患者における本剤（40 IU/kg）週 1 回投与後の定常状態での薬物動態パラメータ（幾何平均 CV）

薬物動態パラメータ	**13～17 歳 N=3**	**18 歳以上 N=6**
半減期（$t_{1/2}$）(h)	103.1 (14.2)	114.9 (9.7)
回収率 (IU/mL)/(IU/kg)	1.82 (28.2)	1.92 (19.6)
$AUC_{0\text{-}168h}$ (IU・h/mL)	9072 (22)	9280 (15)
クリアランス (mL/h/kg)	0.4 (16.7)	0.4 (11.4)
平均滞留時間 (h)	144.4 (15.3)	158.1 (9.6)
分布容積 (mL/kg)	60.5 (31.1)	65.8 (11.9)
投与後 168 時間の FIX 活性 (%)	28.9 (18.6)	32.4 (17.1)

AUC=血漿中濃度 - 時間曲線下面積、CV = 変動係数

治療歴のある患者すべての臨床試験を通した定常状態の投与前トラフ値及び投与後ピーク値の平均を表 6 に示す。

表 6：本剤（40 IU/kg）投与後定常状態での年齢別 FIX ピーク値及びトラフ値

	6 歳以下 N=12	**7～12 歳 N=13**	**13～17 歳 N=9**	**18 歳以上 N=20**
FIX ピーク値の平均（%）及び 95%信頼区間	65.5 (60.6; 70.7)	71.4 (66.3; 77.0)	82.8 (70.7; 96.9)	97.9 (87.7; 109.3)
FIX トラフ値の平均（%）及び 95%信頼区間 最小値及び最大値**	15.4 (13.2; 17.9) 9.2; 24.5	18.7 (16.2; 21.6) 8.3; 28.3	23.7 (19.9; 28.2) 18.6; 34.6	29.3 (26.0; 33.0) 21.3; 42.2

*試験実施機関への来院時に次の週 1 回投与の前に採血した検体から測定した血液凝固第 IX 因子活性
**個々のトラフ値の幾何平均

小児、青年及び成人患者における本剤単回投与時の薬物動態パラメータを表 7 に示す。

表 7：小児、青年及び成人患者における本剤（40 IU/kg）単回投与時の薬物動態パラメータ（幾何平均 CV）

薬物動態パラメータ	6 歳以下 N=12	7～12 歳 N=13	13～17 歳 N=3	18 歳以上 N=6
半減期（t1/2）(h)	69.6 (15.8)	76.3 (25.2)	89.4 (24.1)	83.0 (22.5)
回収率 (IU/mL)/(IU/kg)	1.51 (7.31)	1.59 (16.2)	1.96 (14.7)	2.34 (11.3)
$AUC_{0\text{-}168h}$ (IU・h/mL)	4617 (14)	5618 (19)	7986 (35)	9063 (16)
クリアランス (mL/h/kg)	0.8 (13.0)	0.6 (21.9)	0.5 (30.4)	0.4 (14.7)
平均滞留時間 (h)	95.4 (15.3)	105.1 (24.2)	124.2 (24.4)	115.5 (21.8)
分布容積 (mL/kg)	72.3 (14.8)	68.3 (21.7)	58.6 (7.8)	47.0 (15.9)
投与後 168 時間の FIX 活性 (%)	8.4 (16.3)	10.9 (18.9)	14.6 (59.6)	16.8 (30.6)

AUC=血漿中濃度 - 時間曲線下面積、CV = 変動係数

成人及び青年患者を対象とした試験で 9 例〔普通体重の患者 5 例（BMI 18.5～24.9）及び過体重の患者 4 例（BMI 25～29.9）〕の薬物動態を評価した。

大手術で本剤 80 IU/kg を投与した後の FIX 活性を表 8 に示す。

表 8：大手術での本剤 80 IU/kg 投与後の FIX 活性

	30 分	8 時間 [1]	24 時間 [1]	48 時間 [2]
	N=13	N=12	N=12	N=7
FIX トラフ活性（%）の中央値及び範囲	143 (123～224)	138 (101～175)	112 (62～146)	73 (40～110)

[1]FIX 活性が測定できなかった患者 1 例を除く。
[2]FIX 活性が測定できなかった患者 2 例及び手術後 2 日経過前に再投与した患者 4 例を除く。後者 4 例の 24 時間の FIX 活性（%）はそれぞれ 84、112、131 及び 134 であった。48 時間での測定は、手術後 2 日経過（47～57 時間）の測定値を反映している。

13　非臨床毒性

13.1　がん原性、変異原性、生殖発生毒性

本剤に関するがん原性動物試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験は実施していない。

13.2　動物毒性及び／又は薬理

免疫不全であるラット及び免疫機能が正常であるサルを対象とした反復投与毒性試験で、同ラットには本剤 40～1,200 IU/kg 週 1 回を 26 週、同サルには本剤 350～3,750 IU/kg 週 1 回を 4 週間、静脈内注入した。ラット及びサルの大部分において脳脈絡叢の上皮細胞に 40 kDa の PEG の蓄積が同定（免疫組織染色による）された。この所見で形態学的変化又は異常な臨床徴候は伴わなかった。

14　臨床試験

治療歴のある血友病 B 男性患者（血液凝固第 IX 因子活性 2%以下）を対象とした、4 施設共同の非対照試験を実施し、定期的補充療法、出血時治療、出血時コントロール及び手術時の管理における本剤の安全性及び有効性を評価した。治療歴のある患者の定義は、他の血液凝固第 IX 因子製剤への 150 日以上の曝露歴を有する青年又は成人、又は他の血液凝固第 IX 因子製剤への 50 日以上の曝露歴を有する小児とした。主要な除外基準として、本剤又は関連物質に対する過敏症の既往を有する患者又はその疑いがある患者、血液凝固第 IX 因子に対するインヒビターの既往又はインヒビター0.6 BU 以上を現在有する患者、HIV 陽性（ウイルス量 400,000 コピー/mL 以上又は CD4 陽性リンパ球数 200/μL 以下）の患者、先天性又は後天性血液凝固障害を有する患者、動脈血栓性事象の既往を有する患者、ならびに免疫抑制剤の投与又は化学療法を受けている患者を設定した。

105 例の患者〔成人（18～65 歳）62 例、青年（13～17 歳）18 例及び小児（1～12 歳）25 例〕のデータを用いて有効性を評価した。

- 成人及び青年患者を対象とした試験（治療歴のある成人及び青年患者 74 例）：患者は 2 つの単盲検の定期補充療法群（本剤 10 IU/kg 又は 40 IU/kg の週 1 回 52 週間投与のいずれかへの無作為割り付け）、又は 1 つの非盲検の出血時治療群（本剤約 28 週間投与）で投与を受けた。
- 手術試験（治療歴のある成人及び青年患者 13 例）：患者は手術当日に本剤 80 IU/kg を 1 回投与し、手術後 3 週間以内に医師の判断により本剤 40 IU/kg を追加投与した。
- 成人及び青年患者を対象とした延長試験（成人及び青年患者を対象とした先の試験及び手術試験の患者のうち 71 例）：非盲検で先の試験での定期補充療法又は出血時治療を継続した。試験中に治療方法を切り替えることができた。
- 小児患者を対象とした試験（治療歴のある 1～12 歳の患者 25 例）：本剤 40 IU/kg の週 1 回を 52 週間投与した。

出血治療

本剤の臨床開発プログラムにおいて、治療歴のある患者 105 例のうち 79 例で、597 回の出血が報告された。軽度又は中等度の出血には本剤 40 IU/kg を、重度の出血には本剤 80 IU/kg を投与し、必要に応じて 40 IU/kg を追加投与した。出血治療で要した投与量の中央値は 42.3 IU/kg であった。

患者（自宅での治療の場合）又は試験実施機関の治験責任医師（医療従事者の監督下の治療の場合）が 4 つの基準〔「著効」、「有効」、「やや有効」又は「効果不十分」〕を用いて本剤の全体的な有効性を評価した。出血治療の全体的な成功率（「著効」又は「有効」として定義）は 93.2%であった（表 9）。

出血治療の成功率及び治療に要した投与量について、出血部位との関係はみられなかった。出血治療の成功率と出血の種類（外傷性出血か自然出血か）についても関係が認められなかった。

表 9：治療歴のある患者における出血治療の有効性

新規出血回数	n=597
有効性の評価結果*	
著効又は有効	551（93%）
やや有効又は効果不十分	40（7%）
出血治療に要した投与回数	
1 回	521（87%）
2 回	60（10%）
3 回以上	16（3%）

*591 回の出血（欠測データは出血 6 回）に基づき、以下の 4 段階の基準を用いて、有効性を評価した。
著効：1 回の投与後 8 時間以内の急速な疼痛の緩和、及び／又は客観的な出血徴候の明らかな改善
有効：1 回の投与後 8 時間以内の明らかな疼痛の緩和、及び／又は出血徴候の改善
やや有効：初回投与後 8 時間以内に有益な効果が得られると考えられるか、又はわずかに効果が得られる、しかし 8 時間以内に複数回の投与が必要。
効果不十分：2 回の投与後 8 時間以内に改善が認められない、又は症状の悪化

出血時治療群では患者 15 例中 14 例で 143 回の出血がみられた。全体の成功率は 95.1%（出血 142 回中 135 回で成功）であった。出血 143 回中 120 回（83.9%）は 1 回の投与により治療され、20 回（14.0%）は 2 回の投与により治療された。

周術期管理
手術試験では、13 件の手術的処置の周術期管理における本剤の有効性を評価した。13 件のうち 9 件が大手術であり、治療歴がある青年及び成人患者 13 例に対して実施された。13 件の内訳は、整形外科的手術 9 件、消化管手術 1 件、口腔外科手術 3 件であった。

手術中の止血効果について、4 つの基準「著効」、「有効」、「やや有効」又は「効果不十分」を用いて評価した。13 件の手術での手術中の止血効果は「著効」又は「有効」と評価されたため、成功率は 100%であった。手術前に投与した 80 IU/kg は有効であり、手術当日に追加投与を要した患者はいなかった。手術後期間に 40 IU/kg を追加投与した回数の中央値は、手術後 1～6 日で 2.0 回、手術後 7～13 日で 1.5 回、手術後 1～13 日では 3.0 回であった。手術前期間及び手術後期間の本剤の投与量の平均は 241 IU/kg（範囲：81～460 IU/kg）であった。手術後期間において予測できない出血はみられなかった。

治療歴のある患者を対象とした本剤の延長試験では、さらに 3 件の大手術及び 18 件の小手術（手術的処置）を評価した。成功率 100%であったように、大手術中及び小手術中の止血効果が検証された。

16　包装／貯法及び取扱い上の注意

本剤の提供方法
- 本剤パッケージには、単回使用バイアル（表示量 500、1000 又は 2000 の FIX 力価を含む）1 個、MixPro®プレフィルドシリンジ（10 mM ヒスチジン溶液 1.6 mg/mL を含む）1 個、滅菌バイアルアダプター（25 マイクロメーターフィルター付き）1 個を含む。バイアルアダプターはニードルレス溶解機器として提供する。
- 実際の FIX 活性の力価は単位 IU でカートン及びバイアルに記載される。

表 10：本剤の記載

記載（通常製品含量；IU）	**キャップの色**	**カートン NDC 番号**	**内容物**
500	赤	NDC 0169 7905 01	• REBINYN 単回使用バイアル（NDC 0169 7955 11） • ヒスチジン溶液 4mL 入りプレフィルドシリンジ（NDC 0169 7009 98） • バイアルアダプター
1000	緑	NDC 0169 7901 01	• REBINYN 単回使用バイアル（NDC 0169 7911 11） • ヒスチジン溶液 4mL 入りプレフィルドシリンジ（NDC 0169 7009 98） • バイアルアダプター
2000	黄	NDC 0169 7902 01	• REBINYN 単回使用バイアル（NDC 0169 7922 11） • ヒスチジン溶液 4mL 入りプレフィルドシリンジ（NDC 0169 7009 98） • バイアルアダプター

- 本剤のバイアルは、ガラス製で、クロロブチルゴム製ゴム栓（天然ゴムラテックスは含まない）で閉じてありアルミニウム製のキャップで密封されている。
- プレフィルドシリンジは、ガラス製で、シリコンのクロロブチルゴム製プランジャー（天然ゴムラテックスは含まない）が付いている。
- 密封されたバイアル及びプレフィルドシリンジには、ポリプロプレン製の不正開封防止スナップオフキャップが付いている。

貯法及び取扱い上の注意
- 本剤は遮光のため提供された外箱に入れて保存すること。
- 冷蔵庫（2～8℃；36～46˚F）で保存し、外装に記載された使用期限（製造日から 2 年間）までに使用すること。
- 本剤は室温（30℃以下；86˚F 以下）でも保存できるが、使用期限（製造日から 2 年間）内であっても、室温の場合は 6 ヶ月以内に使用すること。冷蔵庫から出したときに日付をカートンの余白に記入すること。室温保存の期間が 6 ヵ月を超えたら使用しないこと。一度冷蔵庫から出した場合はその後冷蔵庫に戻さないこと。
- 室温保存を開始してから 6 ヵ月、又は使用期限のどちらか早い日程を超えたら使用しないこと。
- 本剤を冷凍しないこと。
- 本剤を室温保存していた場合は、溶解後 4 時間以内に投与すること。溶解後の製剤をバイアルの中に入れること。
- 室温保存の本剤溶解液は未使用でも 4 時間を経過したら廃棄すること。

17 患者カウンセリング情報

- FDA 承認済みの患者向け説明文書（患者向け情報、操作手順書：Patient Information and Instructions for Use）を読むよう患者に勧めること。
- 発疹、蕁麻疹、そう痒、顔面腫脹、胸部圧迫感及び喘鳴を含む過敏症性反応の初期徴候について患者に知らせること。もしこれらの症状が起きた場合には本剤の使用を中止し、担当の医療従事者に連絡するように患者を指導すること。
- もし血液凝固第 IX 因子治療の臨床効果が感じられなくなった場合には、インヒビターの徴候である可能性があるため、担当の医療従事者に連絡して追加の治療及び／又は検査を受けるように患者を指導すること
- 血栓塞栓性事象が起きた場合には担当の医療従事に連絡をするよう患者を指導すること。
- FDA 承認済みの患者向け操作手順書に記載されているとおり、刃物の適切な廃棄方法に従うように患者に勧めること。

版数：第 1 版

医薬品販売承認番号：1261

REBINYN®及び MixPro®はノボ ノルディスク社の登録商標である。
患者への情報に関しては、http://novonordisk-us.com/patients/products/product-patients html を参照のこと。

Clave®及び MicroClave®は ICU Medical Inc.の登録商標である。
InVision-Plus®、InVision-Plus CS®、Invision-Plus® Junior®は RyMed Technologies, Inc.の登録商標である。
Bionector®は Vygon の登録商標である。

©Novo Nordisk 2017

関連情報の問い合わせ先：
Novo Nordisk Inc.
800 Scudders Mill Road
Plainsboro, NJ 08536, USA
1-844-REB-INYN

製造元：
Novo Nordisk A/S
Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd

ノナコグ ベータ ペゴル（遺伝子組換え）

1.7 同種同効品一覧表

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
1.7 同種同効品一覧表 3

1.7　同種同効品一覧表

ノナコグ ベータ ペゴルは、遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株に発現させた遺伝子組換え FIX 分子であり、製造工程にヒト又はその他の動物由来成分を含まない。部位特異的な糖鎖ポリエチレングリコール（PEG）化により FIX 活性化ペプチドに 40 kDa の PEG 分子が共有結合し、本タンパク質の半減期が延長する。この半減期の延長によって FIX 活性が高値で持続され、用量を調節する必要がないことから、血友病 B 患者の定期補充療法、出血治療、及び手術時の使用に際して止血コントロールの簡素化が期待されている。

2017 年 4 月 30 日現在、本邦では以下の製剤が「血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」の効能・効果を以て承認・販売されている（表 1.7-1）。

表 1.7-1　　日本で承認・販売されている血液凝固第 IX 因子製剤一覧（2017 年 4 月 30 日現在）

	販売名（製造販売業者）	一般名
生物学的製剤基準 乾燥濃縮人血液凝固第 IX 因子（血漿分画 製剤）	クリスマシン®M 静注用 400 単位/1000 単位（一般社団法人日本血液製剤機構）	乾燥濃縮人血液凝固第 IX 因子
生物学的製剤基準 乾燥濃縮人血液凝固第 IX 因子（血漿分画 製剤）	ノバクト®M 注射用 500 単位/1000 単位/2000 単位（一般財団法人化学及血清療法研究所）	乾燥濃縮人血液凝固第 IX 因子
生物学的製剤基準 乾燥人血液凝固第 IX 因子複合体（血漿分画 製剤）	PPSB® -HT 静注用 200 単位/500 単位「ニチヤク」（日本製薬株式会社）	乾燥人血液凝固第 IX 因子複合体
遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子 製剤（生物由来製品）	ベネフィクス® 静注用 500/1000/2000/3000（ファイザー株式会社）	ノナコグアルファ（遺伝子組換え）
遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子 製剤（生物由来製品）	リクスビス® 静注用 500/1000/2000/3000（バクスアルタ株式会社）	ノナコグ ガンマ（遺伝子組換え）
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（生物由来製品）	オルプロリクス® 静注用 250/500/1000/2000/3000（バイオベラティブ・ジャパン株式会社）	エフトレノナコグ アルファ（遺伝子組換え）
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 250/500/1000/2000（CSL ベーリングジャパン株式会社）	アルブトレペノナコグ アルファ（遺伝子組換え）

ノナコグ ベータ ペゴルは長時間作用型の遺伝子組み換え製剤であることから、これらの既承認製剤のうち「イデルビオン®静注用」及び「オルプロリクス®静注用」が最も近い同種同効品と考えられ、これら 2 製剤との比較を以下に示す（表 1.7-2）。

表 1.7-2　　同種同効品一覧

<table>
<tr><th>販売名</th><td>レフィキシア静注用 500
レフィキシア静注用 1000
レフィキシア静注用 2000</td><td>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</td><td>オルプロリクス®静注用 250
オルプロリクス®静注用 500
オルプロリクス®静注用 1000
オルプロリクス®静注用 2000
オルプロリクス®静注用 3000</td></tr>
<tr><td>一般的名称</td><td>ノナコグ ベータ ペゴル（遺伝子組換え）</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></tr>
<tr><td>会社名</td><td>ノボ ノルディスク ファーマ株式会社</td><td>CSL ベーリング株式会社</td><td>バイオベラティブ・ジャパン株式会社</td></tr>
<tr><td>承認年月日</td><td>-</td><td>2016 年 9 月 28 日</td><td>2014 年 7 月 4 日</td></tr>
<tr><td>再審査期間</td><td>-</td><td>8 年間（2016 年 9 月 28 日～2024 年 9 月 27 日）</td><td>8 年間（2014 年 7 月 4 日～2022 年 7 月 3 日）</td></tr>
<tr><td>規制区分</td><td>生物由来製品
処方箋医薬品注)
注）注意 - 医師等の処方箋により使用すること。</td><td>生物由来製品
処方箋医薬品注)
注）注意 - 医師等の処方箋により使用すること。</td><td>生物由来製品
処方箋医薬品注)
注）注意 - 医師等の処方箋により使用すること。</td></tr>
<tr><td>剤形・含量</td><td>注射剤
ノナコグ ベータ ペゴル（遺伝子組換え）500IU、1000IU、2000IU</td><td>注射剤
アルブトレペノナコグ アルファ（遺伝子組換え）250 国際単位、500 国際単位、1000 国際単位、2000 国際単位</td><td>注射剤
エフトレノナコグ 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、3000 国際単位</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>記載なし</td><td>記載なし</td><td>記載なし</td></tr>
<tr><td>効能・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><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><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・用量</td><td>本剤を添付の専用溶解用液全量で溶解し、下記のとおり、4mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。
<table>
<tr><th colspan="2"></th><th>用法・用量</th></tr>
<tr><td rowspan="2">出血時の投与</td><td>軽度から中等度</td><td>40 IU/kg を投与する。患者の状態に応じて、1 回 40 IU/kg の追加投与ができる。</td></tr>
<tr><td>重度又は生命を脅かす出血</td><td>80 IU/kg を投与する。</td></tr>
</table></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 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</td><td>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 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 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 1kg 当たり 100 国際単位を超えないこと。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>販売名</th><th>レフィキシア静注用 500
レフィキシア静注用 1000
レフィキシア静注用 2000</th><th>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</th><th>オルプロリクス®静注用 250
オルプロリクス®静注用 500
オルプロリクス®静注用 1000
オルプロリクス®静注用 2000
オルプロリクス®静注用 3000</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td rowspan="2">手術時の投与</td><td>小手術</td><td>術前に 40 IU/kg を投与する。</td></tr>
<tr><td>大手術</td><td>術前に 80 IU/kg を投与するが、手術中の血中の血液凝固第 IX 因子活性が約 100%（1 IU/mL）に維持されるように必要に応じて調整する。
術後は、血中の血液凝固第 IX 因子活性の目標値に応じて、術前投与の 24～48 時間後に 40 IU/kg を投与する。術後最初の 7 日間は、血中の血液凝固第 IX 因子活性が約 50%（0.5 IU/mL）を維持するように投与する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">定期的な投与</td><td>40 IU/kg を週 1 回投与する。</td></tr>
</table>
</td><td>75 国際単位を超えないこと。</td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>(1) 出血の程度は以下の例を指標として判断すること。
・ 軽度から中等度の出血：合併症を伴わない関節内出血、筋肉内出血、口腔内出血又は血腫
・ 重度又は生命を脅かす出血：腸腰筋内出血、多量の筋肉内出血、咽頭内出血、後腹膜出血、咽後出血、中枢神経系出血
(2) 重度又は生命を脅かす出血に対する追加投与を行う場合は、患者の状態に応じて、医師の判断により行うこと。
(3) 24 時間の最大投与量は 200 IU/kg とし、1 時間以上の間隔をあけて投与すること。出血時又は手術時の投与においては、1 回当たりの最大投与量は 80 IU/kg とすること。</td><td></td><td></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>販売名</th><th>レフィキシア静注用 500
レフィキシア静注用 1000
レフィキシア静注用 2000</th><th>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</th><th>オルプロリクス®静注用 250
オルプロリクス®静注用 500
オルプロリクス®静注用 1000
オルプロリクス®静注用 2000
オルプロリクス®静注用 3000</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>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%（1.3IU/dL）、12 歳未満では 1%（1IU/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
<table>
<tr><th>出血の程度</th><th>必要な血液凝固第 IX 因子レベル（%又は IU/dL）</th><th>投与頻度（時間）又は投与期間（日）</th></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></td><td>1. 体重 1kg 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］

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><th>出血の程度</th><th>必要な血液凝固第 IX 因子レベル（%又は国際単位/dL）</th><th>投与量（国際単位/kg）及び投与頻度（時間）</th></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</td><td>80～100</td><td>100 国際単位/kg 追加投与に関して</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>レフィキシア静注用 500
レフィキシア静注用 1000
レフィキシア静注用 2000</td><td>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</td><td>オルプロリクス®静注用 250
オルプロリクス®静注用 500
オルプロリクス®静注用 1000
オルプロリクス®静注用 2000
オルプロリクス®静注用 3000</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>周術期における投与量設定及び投与間隔の目安
<table><tr><th>手術の種類</th><th>必要な初回血液凝固第 IX 因子レベル（%又は IU/dL）</th><th>投与頻度（時間）又は投与期間（日）</th></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>
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>す出血</td><td></td><td>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><th>手術の種類</th><th>必要な初回血液凝固第 IX 因子レベル（%又は国際単位/dL）</th><th>投与量（国際単位/kg）及び投与頻度（時間）</th></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、人工関節置換術を含む）</td><td>初回：60～100

1～3 日目：
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>100 国際単位/kg（初回投与）
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></tr>
</table>

販売名	**レフィキシア静注用 500** **レフィキシア静注用 1000** **レフィキシア静注用 2000**	**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**	**オルプロリクス®静注用 250** **オルプロリクス®静注用 500** **オルプロリクス®静注用 1000** **オルプロリクス®静注用 2000** **オルプロリクス®静注用 3000**
使用上の注意 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)	(1) ハムスター細胞由来の生物学的製剤に過敏症の既往歴のある患者 (2) 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 (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) 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) 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。］
使用上の注意 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。（「3.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。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	(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	(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、十分に観察を行うこと。 (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。 (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

販売名	**レフィキシア静注用 500** **レフィキシア静注用 1000** **レフィキシア静注用 2000**	**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**	**オルプロリクス®静注用 250** **オルプロリクス®静注用 500** **オルプロリクス®静注用 1000** **オルプロリクス®静注用 2000** **オルプロリクス®静注用 3000**
	と。 本剤投与後に血液凝固第 IX 因子活性を測定する場合は、最新の情報（「血液凝固第 IX 因子活性測定の手引き」）を参照し、適切な試薬を用いて測定を行うこと。［測定試薬の種類により、測定結果が見かけ上、高値又は低値を示すことがある。］ (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後、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投与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。	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。	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。
使用上の注意 副作用	治療歴のある血友病 B 患者を対象とした国際共同治験において、本剤を投与した安全性評価対象症例 115 例（日本人 11 例を含む）中 7 例（6.0%）に 9 件の副作用が認められた。その内訳は注射部位反応 5 件、そう痒症 3 件及び過敏症 1 件であった。（承認時）	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）	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）
使用上の注意 副作用 重大な副作用	1) **ショック、アナフィラキシー（頻度不明）** ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、悪心、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］	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	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

<table>
<tr><td>販売名</td><td>レフィキシア静注用 500
レフィキシア静注用 1000
レフィキシア静注用 2000</td><td>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</td><td>オルプロリクス®静注用 250
オルプロリクス®静注用 500
オルプロリクス®静注用 1000
オルプロリクス®静注用 2000
オルプロリクス®静注用 3000</td></tr>
<tr><td></td><td>2) 血栓塞栓症(頻度不明)
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。</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意

副作用

その他の副作用</td><td>
<table>
<tr><td></td><td colspan="3">頻度</td></tr>
<tr><td></td><td>1%以上</td><td>1%未満</td><td>頻度不明</td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td>アレルギー反応</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>そう痒症</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>注射部位</td><td>注射部位反応(腫脹、発疹、紅斑、疼痛)</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>インヒビターの発生 a</td></tr>
</table>
a) 実施中の臨床試験において、治療歴のない患者でインヒビターの発生が報告されている。
</td><td>
<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>発疹、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>
<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食</td><td></td><td>食欲減退</td></tr>
</table>
注）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></tr>
<tr><td>使用上の注意

高齢者への投与</td><td>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。</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>使用上</td><td>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療</td><td>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療</td><td>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療</td></tr>
</table>

販売名	**レフィキシア静注用 500** **レフィキシア静注用 1000** **レフィキシア静注用 2000**	**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**	**オルプロリクス®静注用 250** **オルプロリクス®静注用 500** **オルプロリクス®静注用 1000** **オルプロリクス®静注用 2000** **オルプロリクス®静注用 3000**
の注意 妊婦・産婦・授乳婦等への投与	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。］	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。］	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。また、動物実験（マウス）で胎盤通過が認められている。］ (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。］
使用上の注意 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］	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］
使用上の注意 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。	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。
使用上の注意 適用上の注意	(1) 調製時 1) 本剤及び添付の専用溶解用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) 添付の専用溶解用液以外は使用しないこと。 3) 本剤の溶解用液全量を加えた後、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	(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	(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）。

販売名	**レフィキシア静注用 500** **レフィキシア静注用 1000** **レフィキシア静注用 2000**	**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**	**オルプロリクス®静注用 250** **オルプロリクス®静注用 500** **オルプロリクス®静注用 1000** **オルプロリクス®静注用 2000** **オルプロリクス®静注用 3000**
	うしないこと)。 4) 他の製剤と混注しないこと。 5) 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。	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。	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) 沈殿・混濁が認められるものは使用しないこと。 2) 溶解後はできるだけ速やかに使用すること。速やかに使用しない場合は、薬液をバイアルに入れた状態で、凍結を避け、2～8℃で 24 時間、室温(30℃以下)で 4 時間保存することができる。これらの保存条件を満たさない場合は、廃棄すること。	(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。	(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) 患者が家庭で保存する場合においては、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温(30℃以下)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ように指導すること。 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) 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。	(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。	(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。

販売名	**レフィキシア静注用 500** **レフィキシア静注用 1000** **レフィキシア静注用 2000**	**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**	**オルプロリクス®静注用 250** **オルプロリクス®静注用 500** **オルプロリクス®静注用 1000** **オルプロリクス®静注用 2000** **オルプロリクス®静注用 3000**
	4) 使用済みの医療機器の処理については、主治医の指示に従うこと。		
使用上の注意 その他の注意	本剤の反復投与毒性試験(ラット及びサル)において、免疫組織染色により脳脈絡叢上皮細胞にポリエチレングリコール(PEG)が検出された。また、本剤に含まれる 40kDa の PEG 単体の反復投与毒性試験(ラット及びサル)において、脳脈絡叢マクロファージ(ラット)※及び脳脈絡叢上皮細胞(サル)※に空胞化が認められた。 ※臨床用量(40 IU/kg/週)に含まれる PEG の約 196 倍相当量を投与。	記載なし	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。
貯法	凍結を避け、2～8℃で遮光して保存	遮光、凍結を避けて 2～25℃で保存	凍結を避け、2～8℃で遮光して保存
使用期限	外箱及びバイアルに表示の使用期限内に使用すること	直接容器及び外箱に表示	直接容器及び外箱に表示
添付文書の作成/改訂年月日	-	2016 年 11 月改訂（第 2 版）	2017 年 2 月改訂（第 4 版）

ノナコグ ベータ ペゴル（遺伝子組換え）

1.8 添付文書（案）

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
表目次 2
略語一覧 3
1.8.1 添付文書（案） 4
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠 9
1.8.2.1 効能・効果（案） 9
1.8.2.2 設定根拠 9
1.8.2.2.1 定期補充療法に関する効果 10
1.8.2.2.2 出血治療に関する効果 14
1.8.2.2.3 手術時の使用に関する効果 16
1.8.2.2.4 安全性 17
1.8.2.2.5 効能・効果（案） 17
1.8.3 用法・用量及びその設定根拠 18
1.8.3.1 用法・用量（案）及び用法・用量に関連する使用上の注意（案） 18
1.8.3.2 設定根拠 19
1.8.3.2.1 注射速度等に関する用法・用量（案） 19
1.8.3.2.2 定期補充療法に対する用法・用量（案） 19
1.8.3.2.3 出血治療に対する用法・用量（案） 20
1.8.3.2.4 手術時の使用に対する用法・用量（案） 22
1.8.3.2.5 最大投与量、投与間隔 23
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠 24
参考文献 28

表目次

ページ

表 1.8.2-1 有効性を評価した臨床試験一覧 10
表 1.8.2-2 40 IU/kg 週 1 回予防治療―年齢別、出血の種類別出血率 12
表 1.8.2-3 健康関連 QOL - ベースラインから試験終了時までの変化量（3747 試験） 14
表 1.8.2-4 出血部位別の止血成功率 15

略語一覧

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）
HRQoL	:	Health Related Quality of Life（患者関連 QOL）
ISTH	:	International Society on Thrombosis and Haemostasis （国際血栓止血学会）
M	:	module e.g., Trial 3747 (M 5.3.5.2)〔例：3747 試験（M 5.3.3.5）〕
PRO	:	Patient reported outcomes（患者報告アウトカムを解析した結果）
rFIX	:	recombinant coagulation factor IX（遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子）

1.8.1　添付文書（案）

添付文書（案）を添付する。

2018 年 5 月 25 日作成(第 x 版)

ペグ化遺伝子組換え型血液凝固第 IX 因子製剤

生物由来製品
処方箋医薬品[注)]

レフィキシア 静注用 500
レフィキシア 静注用 1000
レフィキシア 静注用 2000

Refixia®

ノナコグ ベータ ペゴル(遺伝子組換え)

日本標準商品分類番号	876343

承認番号	500	
	1000	
	2000	
薬価収載		
販売開始		

貯　　法：凍結を避け、2～8℃で遮光して保存
使用期限：外箱及びバイアルに表示の使用期限内に使用すること
注)注意ー医師等の処方箋により使用すること

【組成・性状】

本剤は薬剤バイアルと専用溶解用液(L-ヒスチジン溶液)プレフィルドシリンジからなる。

製　剤(1 バイアル中)		レフィキシア静注用		
		500	1000	2000
有効成分	ノナコグ ベータ ペゴル(遺伝子組換え)	500 IU	1000 IU	2000 IU
添加物	L-ヒスチジン	6.20 mg		
	精製白糖	40 mg		
	ポリソルベート 80	0.20 mg		
	塩化ナトリウム	9.36 mg		
	D-マンニトール	100 mg		
	水酸化ナトリウム	適量		
	塩酸	適量		
性状・剤型		本剤は凍結乾燥した白色の塊である。本剤は用時溶解して用いる注射剤である。		
専用溶解用液(1 シリンジ中)	L-ヒスチジン	6.20 mg		
	注射用水	適量		
	全量	4 mL		
pH(専用溶解用液で溶解時)		6.4		
浸透圧比(生理食塩液に対する比)		約 1		

IU: 国際単位

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた遺伝子組換え技術により製造する。また、精製工程のアフィニティークロマトグラフィーでチャイニーズハムスター卵巣細胞由来のモノクローナル抗体を使用している。

【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】

本剤を添付の専用溶解用液全量で溶解し、下記のとおり、4mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。

		用法・用量
出血時の投与	軽度から中等度	40 IU/kg を投与する。患者の状態に応じて、1 回 40 IU/kg の追加投与ができる。
	重度又は生命を脅かす出血	80 IU/kg を投与する。
手術時の投与	小手術	術前に 40 IU/kg を投与する。
	大手術	術前に 80 IU/kg を投与するが、手術中の血中の血液凝固第 IX 因子活性が約 100%(1 IU/mL)に維持されるように必要に応じて調整する。 術後は、血中の血液凝固第 IX 因子活性の目標値に応じて、術前投与の 24～48 時間後に 40 IU/kg を投与する。術後最初の 7 日間は、血中の血液凝固第 IX 因子活性が約 50%(0.5 IU/mL)を維持するように投与する。
定期的な投与		40 IU/kg を週 1 回投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

(1) 出血の程度は以下の例を指標として判断すること。
- 軽度から中等度の出血：合併症を伴わない関節内出血、筋肉内出血、口腔内出血又は血腫
- 重度又は生命を脅かす出血：腸腰筋内出血、多量の筋肉内出血、咽頭内出血、後腹膜出血、咽後出血、中枢神経系出血

(2) 重度又は生命を脅かす出血に対する追加投与を行う場合は、患者の状態に応じて、医師の判断により行うこと。

(3) 24 時間の最大投与量は 200 IU/kg とし、1 時間以上の間隔をあけて投与すること。出血時又は手術時の投与においては、1 回当たりの最大投与量は 80 IU/kg とすること。

【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)ハムスター細胞由来の生物学的製剤に過敏症の既往歴のある患者

(2)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

(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。(「3.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。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。
本剤投与後に血液凝固第 IX 因子活性を測定する場合は、最新の情報(「血液凝固第 IX 因子活性測定の手引き」)を参照し、適切な試薬を用いて測定を行うこと。[測定試薬の種類により、測定結果が見かけ上、高値又は低値を示すことがある。]

(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後、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投与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 患者を対象とした国際共同治験において、本剤を投与した安全性評価対象 115 例(日本人 11 例を含む)中 7 例(6.0%)に 9 件の副作用が認められた。その内訳は注射部位反応 5 件、そう痒症 3 件及び過敏症 1 件であった。(承認時)

(1)重大な副作用

1)ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、悪心、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(頻度不明)

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

	頻度		
	1%以上	1%未満	頻度不明
過敏症		アレルギー反応	
皮膚	そう痒症		
注射部位	注射部位反応(腫脹、発疹、紅斑、疼痛)		
その他			インヒビターの発生[a]

a) 実施中の臨床試験において、治療歴のない患者でインヒビターの発生が報告されている。

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．適用上の注意

(1)調製時

1) 本剤及び添付の専用溶解用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) 添付の専用溶解用液以外は使用しないこと。
3) 本剤の溶解用液全量を加えた後、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)。
4) 他の製剤と混合しないこと。
5) 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) 沈殿・混濁が認められるものは使用しないこと。
2) 溶解後はできるだけ速やかに使用すること。速やかに使用しない場合は、薬液をバイアルに入れた状態で、凍結を避け、2～8℃で 24 時間、室温(30℃以下)で 4 時間保存することができる。これらの保存条件を満たさない場合は、廃棄すること。

(3)在宅自己注射

1) 患者が家庭で保存する場合においては、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温(30℃以下)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ように指導すること。
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) 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。
4) 使用済みの医療機器の処理については、主治医の指示に従うこと。

7．その他の注意

本剤の反復投与毒性試験(ラット及びサル)において、免疫組織染色により脳脈絡叢上皮細胞にポリエチレングリコール(PEG)が検出された。また、本剤に含まれる 40kDa の PEG 単体の反復投与毒性試験(ラット及びサル)におい

て、脳脈絡叢マクロファージ(ラット)※及び脳脈絡叢上皮細胞(サル)※に空胞化が認められた。
※臨床用量(40 IU/kg/週)に含まれる PEG の約 196 倍相当量を投与。

【薬物動態】

1. 単回投与時の薬物動態

日本人及び外国人の血友病 B 患者[血液凝固第 IX 因子(FIX)活性 2%以下]を対象に、本剤(40 IU/kg)を静脈内単回投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった [1),2)]。

	0～6 歳 n=12	7～12 歳 n=13	13～17 歳 n=3	≥ 18 歳 n=6
t½ (h)	70 (16)	76 (26)	89 (24)	83 (23)
回収率* 〔(IU/mL)/(IU/kg)〕	0.015 (7)	0.016 (16)	0.020 (15)	0.023 (11)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (IU・h/mL)	46 (14)	56 (19)	80 (35)	91 (16)
分布容積 (Vss) (mL/kg)	72 (15)	68 (22)	59(8)	47 (16)
投与後 168 時間の FIX 活性 (IU/mL)	0.08 (16)	0.11 (19)	0.15 (60)	0.17 (31)

凝固一段法、幾何平均(CV%)
*投与 30 分後の投与量(IU/kg)当たりの FIX 因子活性増加量(IU/mL)

2. 反復投与時の薬物動態

外国人の血友病 B 患者(FIX 活性が 2%以下)を対象に、本剤(40 IU/kg)を週 1 回反復静脈内投与したときの定常状態における薬物動態パラメータは以下のとおりであった [1)]。FIX 活性が 0.40 IU/mL (すなわち非血友病状態の FIX 活性レベル)を上回る時間は 1 投与間隔中 5.4 日と推定された。

	13～17 歳 n=3	≥ 18 歳 n=6
t½ (h)	103 (14)	115 (10)
回収率*〔(IU/mL)/(IU/kg)〕	0.018 (28)	0.019 (20)
$AUC_{0\text{-}168}$ (IU・h/mL)	91 (22)	93 (15)
分布容積 (Vss) (mL/kg)	61 (31)	66 (12)
投与後 168 時間の FIX 活性 (IU/mL)	0.29 (19)	0.32 (17)

凝固一段法、幾何平均(CV%)
*投与 30 分後の投与量(IU/kg)当たりの FIX 因子活性増加量(IU/mL)

3. 反復投与時の FIX 活性トラフ値

日本人及び外国人の血友病 B 患者(FIX 活性 2%以下)を対象に、本剤(40 IU/kg)を週 1 回反復静脈内投与したときの定常状態における年齢別 FIX 活性トラフ値は以下のとおりであった [1),2)]。いずれの年齢層においても、試験期間(52 週)を通して FIX 活性のトラフ値>0.15 IU/mL が維持された。

年齢	0～6 歳 n=12	7～12 歳 n=13	13～17 歳 n=9	≥ 18 歳 n=20
FIX 活性トラフ値 [a] (IU/mL) 平均[95%信頼区間]	0.15 [0.13;0.18]	0.19 [0.16;0.22]	0.24 [0.20;0.28]	0.29 [0.26;0.33]

凝固一段法
[a] 次回投与直前の FIX 活性(最終投与後 5~10 日及び最終出血後 14 日以降に得られた測定値)

【臨床成績】

治療歴のある成人及び小児血友病 B 患者(FIX 活性 2%以下)105 例(0～6 歳：12 例、7～12 歳：13 例、13～17 歳：18 例、18～70 歳：62 例)を対象に、定期補充療法、出血時の治療、及び手術時の使用に対する安全性及び有効性を検討する第 III 相臨床試験 [1),2),3),4)]を実施した。

1. 定期的な投与 [1),2)]

治療歴のある血友病 B 患者(FIX 活性 2%以下)を対象とした 2 つの国際共同第 III 相臨床試験において、本剤の定期投与(40 IU/kg 週 1 回)を受けた患者における年換算出血率は以下のとおりであった。

	13～70 歳 29 例 (日本人患者 2 例を含む)	0～12 歳 25 例 (日本人患者 3 例を含む)
中央値	1.04	1.00
四分位範囲	0.00, 4.00	0.00, 2.06
最小値、最大値	0.00, 37.78	0.00, 6.51

2. 出血時の止血効果 [1),2),3),4)]

13～70 歳の患者で、止血効果が「著効」又は「有効」と評価された出血の割合は 92.4%(315/341 回)であった。
また、0～12 歳の患者で、止血効果が「著効」又は「有効」と評価された出血の割合は 92.9%(39/42 回)であった。

3. 周術期の止血効果 [3)]

13 例の患者(13～56 歳)に 13 件の外科手術が実施され、すべての手術において止血効果は「著効」又は「有効」であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

ノナコグ ベータ ペゴルは活性化によりペグ化活性化ペプチドが除去され、内因性の活性型血液凝固第 IX 因子と同じ構造及び機能的特性を有する分子に変換されて血液凝固第 IX 因子の欠乏を改善し、出血傾向を一時的に補正する。また、ペグ化することにより半減期が延長し、血液凝固第 IX 因子活性を長時間維持すると考えられる。

2. 主な非臨床試験

血友病 B マウス(FIX ノックアウト:FIX-KO)の尾出血モデル及び膝部損傷モデルにおいて止血効果が認められた [5)]。
また、血友病 B イヌにおいて全血凝固時間が正常化した [6)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ノナコグ ベータ ペゴル(遺伝子組換え)
[命名法：JAN]
Nonacog Beta Pegol(Genetical Recombination)
[命名法：JAN]
分子式：$C_{2041}H_{3114}N_{558}O_{641}S_{25}$(タンパク質部分)
本　質：ノナコグ ベータ ペゴルは、遺伝子組換えヒト血液凝固第 IX 因子類縁体(分子量：約 98,000)であり、Asn157 または Asn167 に付加している糖鎖の平均一つの非還元末端に 2 本のポリエチレングリコール鎖(合計の平均分子量:約 42,000)がアミノ基に結合したノイラミン酸が結合している。糖タンパク質部分は，415 個のアミノ酸からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される。

【取扱い上の注意】

記録の保存

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、本剤を血液凝固第 IX 因子欠乏患者に投与(処方)した場合は、医薬品名及びその製造番号、投与(処方)した日、使用患者名、住所等を記録し、少なくとも 20 年間保存すること。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

レフィキシア静注用 500×1 バイアル
[専用溶解用液(L-ヒスチジン溶液)プレフィルドシリンジ 4 mL×1 シリンジ付き]
レフィキシア静注用 1000×1 バイアル
[専用溶解用液(L-ヒスチジン溶液)プレフィルドシリンジ 4 mL×1 シリンジ付き]
レフィキシア静注用 2000×1 バイアル
[専用溶解用液(L-ヒスチジン溶液)プレフィルドシリンジ 4 mL×1 シリンジ付き]

【主要文献】

1) 第 3 相臨床試験(NN7999-3747)(社内資料)
2) 第 3 相臨床試験(NN7999-3774)(社内資料)
3) 第 3 相臨床試験(NN7999-3775)(社内資料)
4) 第 3 相臨床試験(NN7999-3773)(社内資料)
5) 血友病 B マウスにおける PK/PD(社内資料)
6) 血友病 B イヌにおける PK/PD(社内資料)

【文献請求先】

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内 2-1-1
Tel 0120-180363(フリーダイアル)

レフィキシア®及び Refixia®は Novo Nordisk Health Care AG の登録商標です。

1.8.2　効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　効能・効果（案）

「効能・効果」の案を以下に示す。

効能・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　設定根拠

ノナコグ ベータ ペゴルの臨床的有効性を評価した 4 試験（表 1.8.2-1 参照）は、治療歴のある中等症型又は重症型血友病 B 男性患者［血液凝固第 IX 因子（FIX）活性 2%以下］を対象に予防治療、出血時治療及び手術期管理におけるノナコグ ベータ ペゴルの安全性及び有効性を検討する多施設共同、非対照試験である。現在 FIX 製剤に適用される唯一のガイドラインである欧州医薬品庁（EMA）の FIX 製剤の臨床試験に関するガイドライン[1]に従い、血友病 B が稀な疾患であり患者数が限られていることと、ガイドラインでプラセボ又は実薬対照との比較が要件とされていないことから、ヒストリカルデータと比較する非対照試験デザインが選択された。

表 1.8.2-1　　有効性を評価した臨床試験一覧

	試験デザイン	治療 [a]	患者数 [b]/年齢層
3747 試験 （主要試験）	*主要試験* 予防治療及び出血治療における安全性、有効性及び薬物動態の評価：多施設共同、単盲検 [c]、非対照、無作為割り付け試験 3 つの治療群：10 又は 40 IU/kg 週 1 回投与による 52 週間の予防治療（無作為割り付け）もしくは 28 週間の出血時治療	*予防治療*： 10 又は 40 IU/kg を週 1 回投与 *出血に対する治療*： 軽度又は中等度の出血には 40 IU/kg、重度の出血には 80 IU/kg を投与	患者数：74 例の青年及び成人患者（13～65 歳） 予防治療群：59 例 出血時治療群：15 例 薬物動態（3 つの異なるロット）：16 例
3775 試験 （継続試験）	*3747 試験及び 3773 試験の継続試験* 予防治療及び出血治療における長期安全性及び有効性の評価：多施設共同、非盲検、非対照試験 4 つの治療群：10 又は 40 IU/kg を週 1 回投与による予防治療、80 IU/kg 隔週投与による予防治療もしくは出血時治療 治療群の選択及び試験中の切り替えが可能であった	*予防治療*： 10 又は 40 IU/kg を週 1 回投与、80 IU/kg を隔週投与 *出血に対する治療*： 軽度又は中等度の出血には 40 IU/kg、重度の出血には 80 IU/kg を投与	患者数：71 例の青年及び成人患者（14～66 歳） 予防治療群：66 例 出血時治療群：5 例
3773 試験 （手術試験）	*手術試験* 手術期における有効性及び安全性の評価：多施設共同、非盲検、非対照試験	*手術前投与*： 手術当日の 80 IU/kg *手術後投与*： 手術後 1～6 日の手術後期間は 40 IU/kg の 2 回投与が推奨された	患者数：13 例の青年及び成人患者（15～56 歳）
3774 試験 （小児試験）	*小児試験* 予防治療及び破綻出血の治療における安全性、有効性及び薬物動態の評価：多施設共同、非盲検、非対照試験。 試験は 52 週間の主要期間及びその後の延長期間で構成した。 1 つの治療群：40 IU/kg 週 1 回投与による予防治療	*予防治療*： 40 IU/kg を週 1 回投与 *出血に対する治療*： 軽度又は中等度の出血には 40 IU/kg、重度の出血には 80 IU/kg を投与	患者数：25 例の小児患者（1～12 歳） 薬物動態：25 例 22 例が延長期間に移行した。

a: 出血に対する治療では、治験責任医師の判断により追加投与が行われた。
b: FIX 活性 2%以下の血友病 B 患者
c: 本試験における単盲検とは、予防治療群の患者が 10 又は 40 IU/kg いずれの治療群に割り付けられたか開示されなかったことを意味している。割り付け情報は治験責任医師に対しても開示されなかったが、試験中に FIX 活性を測定する可能性があったことから、治験責任医師は非盲検となった可能性があった。

1.8.2.2.1　定期補充療法に関する効果

血友病 B における出血の重症度は、一般的に FIX 活性レベルと相関している[2]。中等症型又は重症型血友病 B 患者（FIX 活性 2%以下）では、特に関節内及び筋肉内に頻繁に原因不明の出血（自然出血）が生じる。これに対し、軽症型血友病 B 患者（FIX 活性 5%以上 40%未満）に自然出血が生じることは稀であり、出血の原因が外傷又は手術であることが多い。したがって、定期補充療法の目的は、自然出血に加えて外傷により生じる軽度又は中等度の出血を防ぐことである。

実施した臨床試験では、治験実施計画書において「定期補充療法」に該当する「予防治療」という用語を使用していたことから、臨床試験成績に関する記述では「予防治療」とする。

3747 試験の予防治療では、青年及び成人患者を 10 IU/kg 又は 40 IU/kg の週 1 回予防治療群のいずれかに無作為に割り付けた。10 IU/kg 群に割り付けられた患者の年換算の出血率の推定値は 4.56 回／人・年（95%信頼区間［3.01; 6.90］）、40 IU/kg 群に割り付けられた患者の年換算の出血率の推定値は 2.51 回／人・年（95%信頼区間［1.42; 4.43］）であった（表 2.7.3.3-11）。この差は自然出血における出血率の差に起因するものであった（Module2.7.3.3.2.5 を参照）。後ろ向きに収集したヒストリカルデータとの比較であることを考慮する必要があるものの、試験開始前に出血時治療を行っていた患者で、10 IU/kg 及び 40 IU/kg の予防治療により試験期間中の出血率の著しい低下が認められた。試験開始前に予防治療を行っていた患者の試験期間中の出血率は、試験開始前と比較して、10 IU/kg 群で同程度、40 IU/kg 群で約半分であった。（Module 2.7.3.3.2.5.6 を参照）。これにより、程度が異なるものの、ノナコグ ベータ ペゴルの 10 IU/kg 及び 40 IU/kg 週 1 回投与による予防効果が認められた。さらに、40 IU/kg 週 1 回投与による予防治療は、年換算の出血率の推定値の信頼区間の上限（4.43 回／人・年）が 4.8 回／人・年（出血時治療で予想される年換算の出血率 12 回／人・年の 60%の減少に相当）を下回ったため、統計解析により十分な予防効果が検証された。なお、40 IU/kg 予防治療群で認められた年換算の出血率は、他の FIX 製剤で報告された値より低かった[3,4,5,6]。

3774 試験では全例が 40 IU/ kg 週 1 回投与による予防治療を受けて、小児患者の年換算の出血率の推定値は 1.44 回／人・年（95%信頼区間［0.92; 2.26］）であった〔3774 試験（M 5.3.5.2）Section 11.2.1.1〕。

3747 試験及び 3774 試験におけるノナコグ ベータ ペゴルの 40 IU/kg 週 1 回の固定用量による予防治療群計 54 例（日本人患者 5 例）の結果を併合したところ、試験期間（52 週以上）中 23 例（42.6%）で出血が発生しなかった。また、全例における年換算出血率の推定値は 1.90 回/人・年（95%信頼区間［1.27; 2.84］）であり、中央値は 1.03 回/人・年（四分位範囲［0.00; 2.89］）であった。出血率の推定値は年齢とともにわずかに上昇し、0～6 歳では 0.87 回／人・年（95%信頼区間［0.26; 2.96］）であったが、18～70 歳では 2.68 回／人・年（95%信頼区間［1.51; 4.75］）であった。このことは、小児血友病患者の関節の状態に比べて、成人血友病患者の関節は全体的に状態が悪く、出血を来すリスクが高いことから、患者の年齢の上昇に伴う年換算の出血率の推定値の上昇は予想されたものであった。したがって、小児患者に比べて青年及び成人患者においては関節出血が多いと予想されていた。3774 試験の小児患者における出血の 35.7%が関節出血であり〔3774 試験（M 5.3.5.2）Section 11.2.1.1〕、3747 試験の青年及び成人患者における出血の 78.5%が関節出血であった〔3747 試験（M 5.3.5.2）Section 11.2.1〕。

表 1.8.2-2 に年齢別、出血の種類別出血率を示す。

表 1.8.2-2　　40 IU/kg 週 1 回予防治療—年齢別、出血の種類別出血率

		0～6 歳 n=12	7～12 歳 n=13	13～17 歳 n=9	18～70 歳 n=20
出血しなかった患者数(例)(%)		7 (58.3%)	3 (23.1%)	4 (44.4%)	9 (45.0%)
年換算出血率推定値 [95%信頼区間]		0.87 [0.26; 2.96]	1.88 [0.90; 3.89]	2.19 [0.88; 5.43]	2.68 [1.51; 4.75]
年換算出血率 中央値 [四分位範囲]	全ての出血	0.00 [0.00; 1.78]	2.00 [0.68; 2.89]	1.93 [0.00; 4.01]	1.03 [0.00; 4.01]
	自然出血	0.00 [0.00; 0.00]	0.00 [0.00; 0.68]	0.00 [0.00; 0.00]	0.00 [0.00; 1.51]
	外傷性出血	0.00 [0.00; 1.48]	0.68 [0.00; 1.93]	1.93 [0.00; 3.87]	0.00 [0.00; 1.01]
	関節内出血	0.00 [0.00; 0.00]	0.68 [0.00; 1.63]	0.97 [0.00; 2.17]	0.51 [0.00; 2.04]

年換算出血率：回/人・年

定常状態での FIX トラフ値

予防治療群では、試験期間中の各来院時のノナコグ ベータ ペゴル投与直前に血液検体を採取し（投与前検体）、FIX レベルを測定した。週 1 回投与 4 週以降に測定した投与前 FIX 活性を、定常状態での FIX トラフ値の測定対象とした。最終投与後 5～10 日及び最後の出血後 14 日以降に得られた測定値が含まれた。これは、測定した FIX 活性レベルが、予防治療における定期的な投与間隔で得られる FIX 活性トラフ値の代表値となるようにするためであった。

40 IU/kg 週 1 回予防治療群の定常状態における FIX トラフ値の推定値は、3747 試験で 0.273 IU/mL（95%信頼区間［0.248; 0.300］）、3774 試験で 0.170 IU/mL（95%信頼区間［0.150; 0.197］）であった（Module2.7.3.2）。3774 試験では、定常状態における FIX トラフ値の推定値は 0～6 歳で 0.154 IU/mL（95%信頼区間［0.132; 0.179］）、7～12 歳で 0.187 IU/mL（95%信頼区間［0.162; 0.216］）であった（Module 2.7.3、付録 I、表 2.7.3.6-86）。

3747 試験では、10 IU/kg 週 1 回予防治療群の定常状態における FIX トラフ値の推定値は 0.085 IU/mL（95%信頼区間［0.077; 0.093］）であった（Module2.7.3.2 参照）。

これらの結果から、40 IU/kg 週 1 回投与による予防治療では 10 IU/kg 週 1 回投与による予防治療と比較して十分に高い FIX 活性レベルが達成されたことが示された。10 IU/kg 予防治療群と比較して 40 IU/kg 予防治療群で FIX 活性レベルが全体的に高いことにより、40 IU/kg 予防治療群における年換算の出血率が低く、出血治療の成功率が高くなったと考えられた。

標的関節

最新の国際血栓止血学会（ISTH）の定義[7]によると、標的関節とは 6 ヵ月間に 3 回以上の自然出血がある関節と定義されている。連続した 12 ヵ月間の出血が 2 回以内であった場合には、標的関節とはみなされなくなる。

3747 試験において 13～70 歳の患者 29 例のうち 13 例では、6 か月間に 3 回以上の自然出血がある標的関節を有していた（20 標的関節）が、ノナコグ ベータ ペゴル 40 IU/kg の週 1 回投与による定期補充療法を 1 年間実施後（試験終了時）には、18 関節（90%）が標的関節とみなされなくなった。

患者報告アウトカム

各臨床試験で得た患者報告アウトカムを解析した結果〔Patient reported outcomes（M 5.3.5.3）〕、全体的に、ノナコグ ベータ ペゴル 40 IU/kg 週 1 回予防治療は健康関連 QOL（HRQoL）に好ましい影響を及ぼすという結果が示された。全年齢グループで改善傾向が見られた（HAEMO-QOL/HAEM-A-QOL に基づく）。

3747 試験では、ベースラインから試験終了時までの健康状態（EQ-5D VAS に基づく）の変化量について、ノナコグ ベータ ペゴル 40 IU/kg 週 1 回予防治療群で統計的に有意な改善がみられた（p=0.030）。10 IU/kg 週 1 回予防治療群では、わずかな悪化がみられたが、その変化は統計的に有意ではなかった。2 つの予防治療群間に差はみられなかった（p=0.514）（表 2.7.3.3-22）。

40 IU/kg 群の患者では、血友病用の HRQoL 調査票である HAEM-A-QOL 調査票でも総スコアについて有意な改善が報告された（p=0.017）（表 2.7.3.3-22）。この結果は、HAEM-A-QOL の「気分（Feeling）」、「スポーツ（Sport）」及び「パートナーシップ（Partnership）」の各ドメインにおける有意な改善によるものであった。ベースラインからの変化量における 10 IU/kg 群と 40 IU/kg 群の差は統計的に有意であった（p=0.049）〔Patient reported outcomes（M 5.3.5.3）Section 6.3.2.1）〕。

3747 試験及び 3775 試験を通してみると、3747 試験で認められた改善は 3775 試験でも維持されていた〔Patient reported outcomes（M 5.3.5.3）Section 6.4.1）〕。

本解析の限界として、小児及び青年患者の数が少ないこと及び 3775 試験では無作為化が行われなかったことがあるが、概して、PRO の結果は HRQoL の点でノナコグ ベータ ペゴルの治療にベネフィットがあることを示唆する結果であった。

表 1.8.2-3　　健康関連 QOL - ベースラインから試験終了時までの変化量（3747 試験）

	10 IU/kg once weekly	40 IU/kg once weekly
EQ-5D VAS score		
Number of patients, N	30	29
Number of observations, N	26	25
Mean change from baseline (SD)	-0.3 (25.5)	8.2 (17.2)
p-value (change from baseline)*	0.356	0.030
p-value (10 IU/kg vs. 40 IU/kg)**	0.514	
Haem-A-QoL score* **		
Number of patients, (N)	24	22
Number of observations, N	17	14
Mean change from baseline (SD)	1.7 (11.5)	-6.4 (8.5)
p-value (change from baseline)*	0.487	0.017
p-value (10 IU/kg vs. 40 IU/kg)**	0.049	

For EQ-5D VAS score, a negative change from baseline indicated a worsening while a positive change from baseline indicated an improvement.
For Haem-A-QoL score, a positive change from baseline indicated a worsening while a negative change from baseline indicated an improvement.
*p-values are from a non-parametric Wilcoxon signed rank test.
**p-values are from a non-parametric Mann-Whitney test.
***Haem-A-QoL applicable for age 17 years and above.

以上の結果より、いずれの年齢グループにおいてもノナコグ ベータ ペゴルの定期補充療法に対する有効性が示された。

1.8.2.2.2　出血治療に関する効果

ノナコグ ベータ ペゴルの出血治療において、止血効果に関して試験間、治療法間又は年齢グループ間で明らかな差は認められなかった。また、出血コントロールには同一治療（軽度又は中等度の出血には 40 IU/kg、重度の出血には 80 IU/kg）を行った。このことから、止血効果については全試験の全治療法から得られたすべての出血に対する止血効果を併合して検討した。

出血治療におけるノナコグ ベータ ペゴルの止血効果は、事前に定義された 4 段階の評価基準に従って患者が評価した：

- 著効：1 回の投与後 8 時間以内の急速な疼痛の緩和、及び／又は客観的な出血徴候の明確な改善
- 有効：1 回の投与後 8 時間以内の明らかな疼痛の緩和、及び／又は出血徴候の改善
- やや有効：初回投与後 8 時間以内に有益な効果が得られると考えられるか、又はわずかに効果が得られる。しかし、8 時間以内に複数回の投与が必要
- 効果不十分：2 回の投与後 8 時間以内に改善が認められない又は症状の悪化

止血効果が「著効」及び「有効」の場合は「成功」とみなし、「やや有効」及び「効果不十分」の場合は「無効」とみなした。

成功率（実測値）は、止血効果が「著効」又は「有効」であった出血の割合として計算した。

ノナコグ ベータ ペゴルによる予防治療、出血時治療又は手術時の投与を受けた、治療歴のある血友病 B 患者（FIX 活性 2%以下）105 例（日本人患者 11 例）中 79 例で計 597 回（定期補充療法中：377 回、出血時治療中：216 回、大手術の術後：4 回）の出血が発生した。これに対し、軽度又は中等度の出血に対しては本剤 40 IU/kg、重度の出血に対しては 80 IU/kg を投与した。止血効果が評価された 591 回の出血における成功率は 93.2%であり、標準的な rFIX 製剤及びその他の半減期延長 rFIX 製剤で報告されている成功率と同程度又はそれ以上であった [3,8,9,10]。定期補充療法群と出血時治療群の成功率は各々92.5%及び 94.4%であり、年齢別止血成功率は 0～6 歳で 90.9%、7～12 歳で 93.5%、13～17 歳で 96.8%、18～70 歳で 92.5%であった。出血部位別の止血成功率は以下のとおりであった。

表 1.8.2-4　　出血部位別の止血成功率

出血部位	出血件数	止血成功率 [b]
関節	430	92.6%
筋肉	67	97.0%
口腔内／歯肉／鼻	18	88.9%
皮膚又は軟部組織	14	92.9%
皮下	9	88.9%
泌尿生殖器	8	100.0%
粘膜	7	100.0%
胃腸	1	100.0%
その他	12	100.0%
部位不明	25	92.0%
合計	591	93.2%

[b] 成功率：止血効果が「著効」又は「有効」とされた出血の件数／全出血件数(不明を除く)
複数部位に同時に出血があった場合及び再出血の場合、いずれも重複なく 1 回の出血として数えられている

全出血のうち、521 回（87.3%）は本剤の 1 回投与で、60 回（10.1%）は 2 回投与で止血がコントロールされた。

以上の結果より、いずれの年齢グループにおいてもノナコグ ベータ ペゴルの出血治療における有効性が認められた。

1.8.2.2.3　手術時の使用に関する効果

大手術における止血効果

3773 試験では、手術時におけるノナコグ ベータ ペゴルの有効性を検討した。当該試験では、13 例において計 13 件の大手術が行われた。プライマリーエンドポイントは、外科的処置のために使用した場合のノナコグ ベータ ペゴルの止血効果であり、事前に定義された 4 段階の評価基準（「著効」、「有効」、「やや有効」、「効果不十分」）に従って、治験責任医師／外科医が評価した。治療アウトカムの評価は、「著効」又は「有効」は「成功」とみなし、「やや有効」又は「効果不十分」は「無効」とみなした。

試験の結果、本試験中の 13 件の大手術において成功率は 100%であり、手術中のノナコグ ベータ ペゴルの止血効果が確認された。また、全 13 例が手術当日にノナコグ ベータ ペゴル 80 IU/kg の手術前投与を受け、全例がその日に追加投与を必要としなかったことから、手術前投与は有効であると考えられた。手術後 1～6 日の投与回数の中央値は 2 回（範囲：0～4 回）、手術後 7～13 日の投与回数の中央値は 1.5 回（範囲：0～3 回）であった（Module 2.7.3.3.2.8 を参照）。手術期間全体（手術日及び手術後期間）を通して、投与回数（80 IU/kg の手術前投与を含む）の中央値は 5.0 回（範囲：1～10 回）であった。手術期間全体でのノナコグ ベータ ペゴルの平均投与量は 241.2 IU/kg（範囲：81.1～459.7 IU/kg）であった（Module 2.7.3、付録 I、表 2.7.3.6-85）

他の FIX 製剤の手術試験データにおいて、ノナコグ ベータ ペゴルと同様の有効性及び安全性が認められているが、その投与回数及び投与量はノナコグ ベータ ペゴルと比較してかなり多く、また反復投与せずに安定した血漿中 FIX レベルを維持させながら投与量を減らす目的で持続輸注が使用される場合もあった[11,12,13,14,15]。最近、他の半減期延長 FIX 製剤によって、良好に周術期管理を行い、手術後の FIX 投与量を低減できることが示されているが [15]、手術当日から手術後 14 日までに実際に要した半減期延長 FIX 製剤の投与回数は 5～27 回であり、標準的な rFIX 製剤で報告されている投与回数（7～31 回）と同様であった[16]。これに対し、3773 試験での全患者に対するノナコグ ベータ ペゴルのボーラス投与回数は手術当日の 80 IU/kg 単回投与の 1 回、及び手術後期間（1～13 日目）の 3 回（中央値）（範囲：0～6 回）であり、この投与回数で周術期の出血が十分にコントロールされた。

さらに、3775 試験で患者 2 例に 3 件の大手術が行われた。3 件の手術はすべて歯科処置であったが、全体での成功率は 100%であり止血効果が示された〔3775 試験（Module 5.3.5.2）、11.2.1 項〕。

以上より、大手術においてノナコグ ベータ ペゴルの術前及び術後投与による止血効果が認められた。

小手術における止血効果

3747 試験、3775 試験及び 3774 試験では、小手術を実施できることとした。手術期の出血予防のため、小手術前にノナコグ ベータ ペゴル 40 IU/kg の投与が推奨された。計 36 件の小手術でノナコグ ベータ ペゴルによる止血を実施し、止血効果の評価結果が得られたのは 18 件（小手術中の止血効果の報告を必須としなかったため）であったが、いずれも「成功」と評価された（Module 2.7.4、付録 I、表 2.7.4.8.1-76 を参照）。このことから、小手術においてノナコグ ベータ ペゴルの止血効果が認められた。

1.8.2.2.4 安全性

ノナコグ ベータ ペゴルの臨床試験ではノナコグ ベータ ペゴルの安全性プロファイルに年齢グループ及び用量による明らかな差は認められなかった。このため、治療歴のある患者を対象とした完了した全試験〔3639 試験、3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験（主要期間）〕から得られた安全性データ（手術期における安全性データを含む）を併合した。

概して、ノナコグ ベータ ペゴルの臨床開発プログラムでは、予測されないような安全性の問題は認められなかった。治療歴のある患者を対象とした完了した試験において、ノナコグ ベータ ペゴル投与による FIX インヒビターの発生はみられなかったが、治療歴のない患者を対象とした進行中の試験では、1 例に FIX インヒビターが発生した。インヒビターの発生は血液凝固因子補充療法用製剤に対して通常予測されるものであり、インヒビター発生のリスクが、他の FIX 製剤を上回るという徴候はみられなかった。

1.8.2.2.5 効能・効果（案）

ノナコグ ベータ ペゴル 40 IU/kg 週 1 回の予防治療実施期間中により高い FIX レベルが得られた結果、出血コントロールが成功し、年換算の出血率及び自然出血率が低減するとともに標的関節が解消し、QOL が改善した。また、手術期間中の出血予防にも成功した。

このように、定期補充療法、出血に対する治療、及び手術時の使用のいずれにおいても、また、いずれの年齢グループにおいてもノナコグ ベータ ペゴルの有効性が検証されたことから、ノナコグ ベータ ペゴルは血友病 B 患者、すなわち血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向を抑制すると判断し、効能・効果を

血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

として申請することとした。

1.8.3　用法・用量及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）及び用法・用量に関連する使用上の注意（案）

「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の案を以下に示す。

用法・用量（案）

本剤を添付の専用溶解用液全量で溶解し、下記のとおり、4 mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。

		用法・用量
出血時の投与	軽度から中等度	40 IU/kg を投与する。患者の状態に応じて、1回40 IU/kg の追加投与ができる。
	重度又は生命を脅かす出血	80 IU/kg を投与する。
手術時の投与	小手術	術前に 40 IU/kg を投与する。
	大手術	術前に 80 IU/kg を投与するが、手術中の血中の血液凝固第 IX 因子活性が約 100%（1 IU/mL）に維持されるように必要に応じて調整する。 術後は、血中の血液凝固第 IX 因子活性の目標値に応じて、術前投与の 24～48 時間後に 40 IU/kg を投与する。術後最初の 7 日間は、血中の血液凝固第 IX 因子活性が約 50%（0.5 IU/mL）を維持するように投与する。
定期的な投与		40 IU/kg を週 1 回投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意（案）

(1) 出血の程度は以下の例を指標として判断すること。
・軽度から中等度の出血：合併症を伴わない関節内出血、筋肉内出血、口腔内出血又は血腫
・重度又は生命を脅かす出血：腸腰筋内出血、多量の筋肉内出血、咽頭内出血、後腹膜出血、咽後出血、中枢神経系出血
(2) 重度又は生命を脅かす出血に対する追加投与を行う場合は、患者の状態に応じて、医師の判断により行うこと。
(3) 24 時間の最大投与量は 200 IU/kg とし、1 時間以上の間隔をあけて投与すること。出血時又は手術時の投与においては、1 回当たりの最大投与量は 80 IU/kg とすること。

1.8.3.2 設定根拠

1.8.3.2.1 注射速度等に関する用法・用量（案）

ノナコグ ベータ ペゴルの有効性は、4 試験（3747 試験、3773 試験、3775 試験及び 3774 試験）において評価された。ノナコグ ベータ ペゴルの成人及び小児に対する臨床試験を通して、本剤を添付の専用溶解用液全量で溶解し、患者の状態に応じて 4 mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する旨をプロトコールに規定していた。試験期間中に急性反応を含む有害事象は発生しなかった。このことから、他の類薬と同様に

本剤を添付の専用溶解用液全量で溶解し、4 mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。

を設定した。

1.8.3.2.2 定期補充療法に対する用法・用量（案）

予防治療を行った臨床試験において、ノナコグ ベータ ペゴル 10 IU/kg 週 1 回投与による予防治療で予防効果は認められたが、いくつかの解析により、中等症型又は重症型血友病 B 患者に対しては 40 IU/kg 週 1 回投与による予防治療の方が高い予防効果を示すことが明らかとなった。

主要試験（3747 試験）では、予防治療の患者は 10 IU/kg 又は 40 IU/kg の週 1 回予防治療群に 1：1 で無作為に割り付けられた。予防効果に関する統計解析では、初めに 40 IU/kg 週 1 回投与、次に 10 IU/kg 週 1 回投与について、年換算の出血率の推定値が 4.8 回／人・年（出血時治療で予想される年換算の出血率 12 回／人・年の 60%の減少に相当）を有意に下回るかどうかについて階層的に検定した。
40 IU/kg 週 1 回投与による予防治療の予防効果は統計的に検証されたが、10 IU/kg 週 1 回投与による予防治療については統計的に検証されなかった（Module2.7.3.3.2.5 参照）。

3747 試験で 10 IU/kg の予防治療を受けていた計 14 例が、3775 試験では 40 IU/kg 予防治療に切り替えた。これらの患者の年換算の出血率が 6.89 回／人・年（95%信頼区間［4.44; 10.70］）から切り替え後に 2.78 回／人・年（95%信頼区間［1.41; 5.49］）に低下したことから、40 IU/kg 投与による予防効果の方が高いことが裏付けられた（詳細は Module2.7.3.3.2.5.5 を参照）。3774 試験では全例が 40 IU/ kg 週 1 回投与による予防治療を受けて、小児患者の年換算の出血率の推定値は 1.44 回／人・年（95%信頼区間［0.92; 2.26］）であり〔3774 試験（M 5.3.5.2）Section 11.2.1.1］、予測されない安全性の問題やインヒビターの発生は認められなかった。また、小児を含めた、40 IU/kg 週 1 回予防治療群全例の年換算の出血率の中央値は 1.03 回／人・年（四分位範囲［0.00; 2.89］）あり、年換算の自然出血率の中央値は 0.00 回／人・年（四分位範囲［0.00; 0.80］）であった（Module 2.7.3、付録 I、表 2.7.3.6-49）。

40 IU/kg を予防治療の推奨用量とすることは、3747 試験のベースラインから試験終了時までの血友病用 HAEM-A-QOL PRO（17 歳以上に適用）において総スコアが有意に改善したこと（p=0.017）からも裏付けられた。この 40 IU/kg 群でのスコアは 10 IU/kg 群と比較して有意に改善した（p=0.049）。10 IU/kg 群では HAEM-A-QOL PRO スコアの有意な改善は見られなかった（Module2.7.3.3.4 を参照）。

40 IU/kg 投与により得られたもう 1 つの効果は、3747 試験で認められた標的関節の改善であった。40 IU/kg 投与により 20 標的関節のうち 18 関節（90%）が標的関節とみなされなくなり、その数は 19 標的関節のうち 11 関節（58%）であった 10 IU/kg 群と比較して多く、統計的に有意であった（p=0.031）（Module 2.7.3.3.3.3 を参照）。

40 IU/kg 週 1 回予防治療群における定常状態での FIX トラフ値の推定値は、青年及び成人患者で 0.273 IU/mL（95%信頼区間［0.248; 0.300］）、小児患者で 0.170 IU/mL（95%信頼区間［0.150; 0.197］）であった。10 IU/kg 週 1 回予防治療群における定常状態での FIX トラフ値の推定値は 0.085 IU/mL（95%信頼区間［0.077; 0.093］）であった（Module2.7.3.3.2.7 参照）。40 IU/kg 予防治療群で認められた効果は、10 IU/kg 予防治療群と比較して 40 IU/kg 予防治療群で高い FIX 活性レベルを得られたことに起因している可能性が非常に高い。

これらのデータに基づき、予防治療のためのノナコグ ベータ ペゴルの用量として、40 IU/kg 週 1 回投与が推奨され、定期的な投与における用法・用量として、

定期的な投与
40 IU/kg を週 1 回投与する。

を設定した。なお、臨床試験においても血中 FIX レベル又は臨床症状による用量調節は行っておらず、定期補充療法の用法・用量に用量調節（適宜増減）の規定は設定しない。

1.8.3.2.3　出血治療に対する用法・用量（案）

全ての臨床試験において、ノナコグ ベータ ペゴルの出血治療では用量調節を伴わない固定用量で 40 IU/kg（軽度又は中等度の出血）又は 80 IU/kg（重度の出血）を投与することがプロトコールで規定された。

1.8.2.2.3 項に示した通り、ノナコグ ベータ ペゴルによる予防治療、出血時治療又は手術時の投与を受けた、治療歴のある血友病 B 患者（FIX 活性 2%以下）105 例（日本人患者 11 例）中 79 例で発生した計 597 回（定期補充療法中：377 回、出血時治療中：216 回、大手術の術後：4 回）の出血のうち、止血効果が評価された 591 回の出血における成功率は 93.2%であった。成人及び青年における 10 IU/kg

週 1 回予防治療群、40 IU/kg 週 1 回予防治療群、及び出血時治療群の成功率は各々87.4%、97.1%及び94.4%であり、小児における 40 IU/kg 週 1 回予防治療群では 92.9%であった。全出血のうち、521 回（87.3%）は本剤の 1 回投与で、60 回（10.1%）は 2 回投与で止血がコントロールされた。

試験中の全出血に対するノナコグ ベータ ペゴルの投与量の平均値は 52.3 IU/kg であった。一部の出血のコントロールに複数回の投与を要したため、この投与量の平均値は軽度又は中等度の出血に対する投与量として治験実施計画書に規定された 40 IU/kg よりも多くなった。出血治療に使用したノナコグ ベータ ペゴルの投与量について、年齢グループ間で明らかな差は認められなかった（詳細は Module 2.7.3.3.2.4 を参照）。

全試験を通して重度の出血が 1 回報告された。この重度の出血は 3747 試験の 10 IU/kg 群の成人患者で報告された関節からの自然出血であり、出血時間は 19.3 時間であった。この出血は 83.2 IU/kg の投与（3 時間以内に 41.6 IU/kg を 2 回投与）でコントロールされ、止血効果は「著効」と評価された〔3747 試験（M 5.3.5.2）、Appendix 16.2.6、Listing 16.2.6.3 及び Appendix 16.2.5、Listing 16.2.5.11）。

以上より、出血治療のためのノナコグ ベータ ペゴルの用量として、対象患者における出血のほとんどを占める「軽度又は中等度の出血」に対しては、臨床試験計画の規定に基づき、40 IU/kg を投与し、患者の状態に応じて 1 回あたり 40 IU/kg の追加投与を行うことが適切であると考える。また、発生頻度は少ないが、重度又は生命を脅かす出血に対しては、80 IU/kg の投与を推奨する。その後の追加投与に関しては、本薬の臨床試験では基本的に在宅治療にて投与を実施していたことから、臨床試験実施計画書では重度の出血に対して「重度の出血が発現した場合は、直ちに家庭あるいは地域の救急治療室にて 80 U/kg で治療を行い、速やかに医療機関に連絡してその後の対応又は搬送について指示を受ける。」旨の規定により、医療機関に連絡することを第一優先としていた。すなわち、医療機関において本剤の追加投与にて治療を行うことにより、安全な使用を確保していたが、追加用量は医師の判断に委ね、特別に規定していなかった。このことから、重度の出血に対して 80 IU/kg 投与後の追加投与に関する指標用量は規定せず、適正使用推進の観点から、<用法・用量に関連する使用上の注意>に追加投与に関する注意を設定することとした。

また、出血時の治療に際しては、上述の通り、出血の程度により 40 IU/kg 又は 80 IU/kg を使い分ける。臨床試験において、597 回の出血のうち 594 回は軽度又は中等度の出血であったことが示すとおり、血液凝固第 IX 因子欠乏患者において、重度又は生命を脅かす出血が発生する頻度は非常に低い。すなわち、本剤による治療では、ほとんどの出血に対して 40 IU/kg の用量を用いる。80 IU/kg は非常に特殊な場合に用いる用量として設定するが、適切な用量選択による適正使用を促すため、出血の程度を判断する指標として出血の例を示すこととした。

出血時の投与

軽度から中等度	40 IU/kg を投与する。患者の状態に応じて、40 IU/kg の追加投与ができる。
重度又は生命を脅かす出血	80 IU/kg を投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

・出血の程度は以下の例を指標として判断すること。
  ・軽度から中等度の出血：合併症を伴わない関節内出血、筋肉内出血、口腔内出血又は血腫
  ・重度又は生命を脅かす出血：腸腰筋内出血、多量の筋肉内出血、咽頭内出血、後腹膜出血、咽後出血、中枢神経系出血
・重度又は生命を脅かす出血に対する追加投与を行う場合は、患者の状態に応じて、医師の判断により行うこと。

臨床試験においても血中 FIX レベル又は臨床症状による用量調節は行っていない。よって、出血時投与の用法・用量に用量調節（適宜増減）の規定は設定しない。

1.8.3.2.4　手術時の使用に対する用法・用量（案）

大手術における投与方法は、手術当日のノナコグ ベータ ペゴル 80 IU/kg の手術前単回投与、さらに手術後期間の 40 IU/kg の手術後投与であった。手術後期間の投与は、FIX 活性レベルの測定値又は予測値に基づいて治験責任医師の判断で行った。手術後 1～6 日の手術後期間は 40 IU/kg の 2 回投与による治療が推奨された。

3773 試験で大手術を受けた全 13 例が手術当日にノナコグ ベータ ペゴル 80 IU/kg の手術前投与を受け、手術当日の追加投与は行われなかった。手術後期間中は 40 IU/kg の投与を受け、手術後 1～6 日の投与回数の中央値は 2 回（範囲：0～4 回）、手術後 7～13 日の投与回数の中央値は 1.5 回（範囲：0～3 回）であった。手術後 14 日から試験終了までの手術後期間に、2 例が 40 IU/kg 投与を 3 回、3 例が 40 IU/kg 投与を 1 回受けた（Module2.7.3.3.2.8 参照）。

3773 試験での大手術 13 件及び 3775 試験での大手術 3 件の成功率が 100%であることから、手術中のノナコグ ベータ ペゴルの止血効果が確認された（Module2.7.3.3.2.8 参照）。これらのデータに基づいて、大手術のためのノナコグ ベータ ペゴルの用量として、手術当日のノナコグ ベータ ペゴル 80 IU/kg の手術前投与が推奨され、手術後 1 週間以内の 40 IU/kg の 2 回投与（1～3 日間隔）も検討すべきである。ノナコグ ベータ ペゴルは半減期が長いため、手術後 1 週間以降、出血が止まり、回復するまでの期間は、投与頻度を週 1 回に延ばすことが可能である。

3747 試験、3775 試験及び 3774 試験では、小手術を実施できることとした。手術期の出血予防のため、小手術前にノナコグ ベータ ペゴル 40 IU/kg の投与が推奨された。計 36 件の小手術でノナコグ ベータ

ペゴルによる止血を実施し、止血効果の評価結果が得られたのは 18 件（小手術中の止血効果の報告を必須としなかったため）であったが、いずれも「成功」と評価された（Module 2.7.4、付録 I、表 2.7.4.8.1-76 を参照）。このことから、小手術においてはノナコグ ベータ ペゴル 40 IU/kg の手術前投与が推奨された。

以上より、ノナコグ ベータ ペゴルは大手術及び小手術において有効である。手術時の投与量は大手術の術前投与が 80 IU/kg であることを除きいずれも 40 IU/kg の固定用量が推奨される。大手術時には術後の追加投与についても指標を示す必要があると考えられ、臨床試験実施計画書の記載に準じて以下の用法・用量を設定した。

手術時の投与

小手術	術前に 40 IU/kg を投与する。
大手術	術前に 80 IU/kg を投与するが、手術中の血中の血液凝固第 IX 因子活性が約 100% (1 IU/mL)に維持されるように必要に応じて調整する。 術後は、血中の血液凝固第 IX 因子活性の目標値に応じて、術前投与の 24～48 時間後に 40 IU/kg を投与する。術後最初の 7 日間は、血中の血液凝固第 IX 因子活性が約 50% (0.5 IU/mL)を維持するように投与する。

臨床試験においても血中 FIX レベル又は臨床症状による用量調節は行っていない。よって、手術時投与の用法・用量に用量調節（適宜増減）の規定は設定しない。

1.8.3.2.5　最大投与量、投与間隔

24 時間及び 1 回あたりの最大投与量及び投与間隔について、臨床試験実施計画書では次のように規定していた；「被験者 1 例に対して 24 時間以内に投与する最大投与量は 200 U/kg、 1 回の投与あたりの最大投与量は 80 U/kg とし、1 時間に 1 回以上の頻度で投与してはならない。これらの用量は、外傷、重度出血、又は手術の場合のみに用いる。」。

本剤による定期投与、出血時投与、及び手術時の投与のいずれにおいても、その大半は 1 回あたり 40 IU/kg の固定用量による投与であり、80 IU/kg を投与することは少ない。しかしながら、臨床の現場において、臨床試験では想定していない状況が起こることも否定できないことから、以下の注意喚起をすることとした。

<用法・用量に関連する使用上の注意>
24 時間の最大投与量は 200IU/kg とし、1 時間以上の間隔をあけて投与すること。出血時又は手術時の投与においては、1 回当たりの最大投与量は 80IU/kg とすること。

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）は、本剤の CCDS 及び他の血液凝固第 IX 因子製剤の使用上の注意を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【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) ハムスター細胞由来の生物学的製剤に過敏症の既往歴のある患者	本剤はチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞により産生されることから、これに対する過敏症に既往歴のある患者に対する注意喚起を設定した。
(2) 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	本剤の CCDS 及び他の血液凝固第 IX 因子製剤の使用上の注意を参考に設定した。
(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。］	本剤の CCDS 及び他の血液凝固第 IX 因子製剤の使用上の注意を参考に設定した。
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。	他の血液凝固第 IX 因子製剤の使用上の注意を参考に設定した。
(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。(「3.**副作用**」の項参照)	市販の FIX 製剤と同様に本剤においてもアレルギー性過敏反応 5 件／4 例が報告されている（M2.7.4.2.1.5.2）ことから、本剤の CCDS 及び他の血液凝固第 IX 因子製剤の使用上の注意を参考に設定した。
(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。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。	治療歴のある患者における臨床試験においてはインヒビター発生の報告はなかったが、治療歴のない患者を対象に進行中の 3895 試験において発生した（M2.7.4.2.1.5.1）ことから、注意喚起の目的で、本剤の CCDS 及び他の血液凝固第 IX 因子製剤の使用上の注意を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
(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。 本剤投与後に血液凝固第 IX 因子活性を測定する場合は、最新の情報（「血液凝固第 IX 因子活性測定の手引き」）を参照し、適切な試薬を用いて測定を行うこと。［測定試薬の種類により、測定結果が見かけ上、高値又は低値を示すことがある。］	FIX 活性を測定する場合、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）試薬の種類が、本剤投与後の FIX 活性の測定結果に影響を与える可能性がある（M 5.3.1.4、Feasibility Study を参照）ことから、注意喚起を設定した。
(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後、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投与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。	本剤は在宅自己注射療法において使用が想定されることから、注意喚起を設定した。
3. **副作用** 治療歴のある血友病 B 患者を対象とした国際共同治験において、本剤を投与した安全性評価対象症例 115 例(日本人 11 例を含む)中 7 例(6.0%)に 9 件の副作用が認められた。その内訳は注射部位反応 5 件、そう痒症 3 件及び過敏症 1 件であった。(承認時)	国内外で実施した臨床試験における副作用発現率（M2.7.4.2）に基づき設定した。
(1) **重大な副作用** 1) **ショック、アナフィラキシー(頻度不明)** ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、悪心、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］	治療歴のない患者を対象に進行中の 3895 試験において 1 例にアナフィラキシー反応が発現し、FIX インヒビターが発生した。（M2.7.4.2.1.4）発現の可能性は否定できないことから、他の血液凝固第 IX 因子製剤の副作用の記載を参考に設定した。
2) **血栓塞栓症(頻度不明)** 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。	本剤のような高純度の FIX 製剤では血栓塞栓症発現のリスクは低いと考えられるものの、可能性は否定できないことから、他の血液凝固第 IX 因子製剤の副作用の記載を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
(2) **その他の副作用** 頻度 1%以上 / 1%未満 / 頻度不明 過敏症：アレルギー反応 皮膚：そう痒症 注射部位：注射部位反応(腫脹、発疹、紅斑、疼痛) その他：インヒビターの発生 a) a) 実施中の臨床試験において、治療歴のない患者でインヒビターの発生が報告されている。	国内外で実施された臨床試験において発現した副作用を発現頻度別に分類して設定した。
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。	他の血液凝固第 IX 因子製剤の使用上の注意を参考に設定した。
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。］	他の血液凝固第 IX 因子製剤の使用上の注意を参考に設定した。
6. **適用上の注意** (1) **調製時** 1) 本剤及び添付の専用溶解用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) 添付の専用溶解用液以外は使用しないこと。 3) 本剤の溶解用液全量を加えた後、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)。 4) 他の製剤と混合しないこと。 5) 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) 沈殿・混濁が認められるものは使用しないこと。 2) 溶解後はできるだけ速やかに使用すること。速やかに使用しない場合は、薬液をバイアルに入れた状態で、凍結	品質に関する試験成績に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
を避け、2～8℃で 24 時間、室温(30℃以下)で 4 時間保存することができる。これらの保存条件を満たさない場合は、廃棄すること。 (3) **在宅自己注射** 1) 患者が家庭で保存する場合においては、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温(30℃以下)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ように指導すること。 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) 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。 4) 使用済みの医療機器の処理については、主治医の指示に従うこと。	
7. **その他の注意** 本剤の反復投与毒性試験(ラット及びサル)において、免疫組織染色により脳脈絡叢上皮細胞にポリエチレングリコール(PEG)が検出された。また、本剤に含まれる 40kDa の PEG 単体の反復投与毒性試験(ラット及びサル)において、脳脈絡叢マクロファージ（ラット）※及び脳脈絡叢上皮細胞（サル）※に空胞化が認められた。 ※臨床用量(40 IU/kg/週)に含まれる PEG の約 196 倍相当量を投与。	非臨床試験結果に基づき設定した。

参考文献

1 EMA/CHMP/BPWP/144552/2009. Committee for medicinal products for human use (CHMP), Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products (final). 2011.

2 Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2013; 19(1):e1-47.

3 Windyga J, Solano Trujillo MH, Hafeman AE. BAX326 (RIXUBIS): a novel recombinant factor IX for the control and prevention of bleeding episodes in adults and children with hemophilia B. Ther Adv Hematol 2014; 5(5):168-180.

4 Martinowitz U, Lissitchkov T, Lubetsky A, Jotov G, Barazani-Brutman T, Voigt C et al. Results of a phase I/II open-label, safety and efficacy trial of coagulation factor IX (recombinant), albumin fusion protein in haemophilia B patients. Haemophilia 2015.

5 Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. N Engl J Med 2013; 369(24):2313-2323.

6 Lambert T, Recht M, Valentino LA, Powell JS, Udata C, Sullivan ST et al. Reformulated BeneFix: efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia B. Haemophilia 2007; 13(3):233-243.

7 Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2014; 12(11):1935-1939.

8 Biogen Idec Inc. ALPROLIX™ [prescribing information]. Cambridge, MA: Biogen Idec Inc; 2015. Available at: http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM391049.pdf.

9 Roth DA, Kessler CM, Pasi KJ, Rup B, Courter SG, Tubridy KL. 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.

10 Martinowitz U, Lissitchkov T, Lubetsky A, Jotov G, Barazani-Brutman T, Voigt C et al. Results of a phase I/II open-label, safety and efficacy trial of coagulation factor IX (recombinant), albumin fusion protein in haemophilia B patients. Haemophilia 2015.

11 Roth DA, Kessler CM, Pasi KJ, Rup B, Courter SG, Tubridy KL. 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.

12 Uprichard J, Adamidou D, Goddard NJ, Mann HA, Yee TT. Factor IX replacement to cover total knee replacement surgery in haemophilia B: a single-centre experience, 2000-2010. Haemophilia 2012; 18(1):46-49.

13 Ragni MV, Pasi KJ, White GC, Giangrande PL, Courter SG, Tubridy KL. Use of recombinant factor IX in subjects with haemophilia B undergoing surgery. Haemophilia 2002; 8(2):91-97.

14 Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O, Mamonov V, Ghandehari H, Chapman M 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):651-658.

15 Powell JS, Apte S, Chambost H, Hermans C, Jackson S, Josephson NC et al. Long-acting recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for perioperative management of subjects with haemophilia B in the phase 3 B-LONG study. Br J Haematol 2015; 168(1):124-134.

16 Apte SJ, Morfini M, Ramanan V. Use of IB1001, a new investigational recombinant factor IX, in patients with hemophilia B undergoing major surgical procedures. Paper Presented at: European Association for Haemophilia and Allied Disorders; February 22-24, 2012; Rome, Italy.

ノナコグ ベータ ペゴル（遺伝子組換え）

1.9 一般的名称に係る文書

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
1.9. 一般的名称に係る文書 3
1.9.1 医薬品一般的名称（JAN） 3
1.9.2 国際一般名（INN） 6

1.9. 一般的名称に係る文書

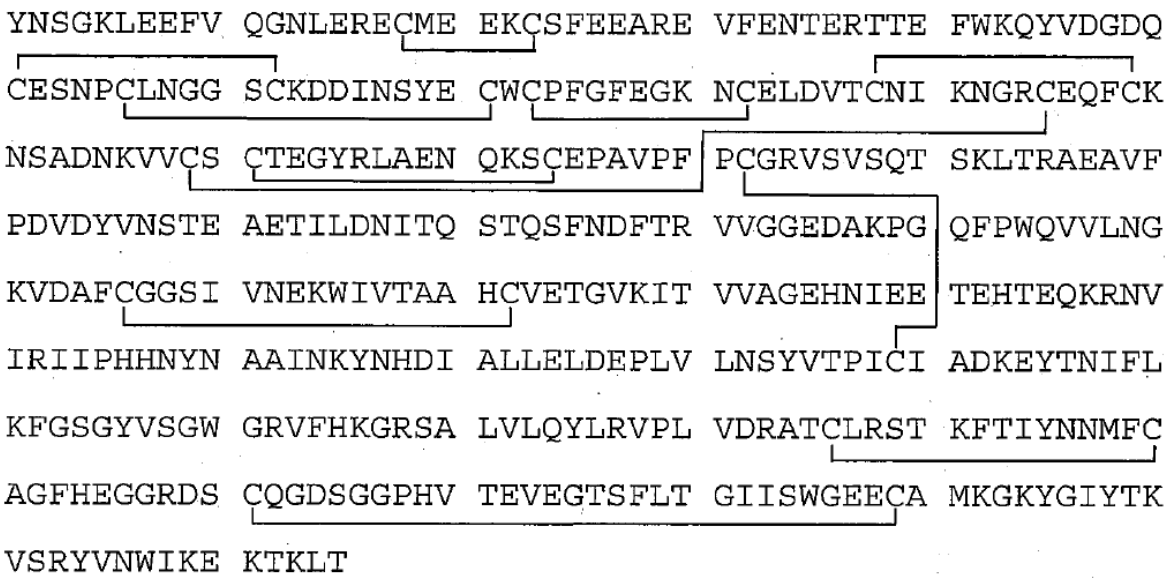
1.9.1 医薬品一般的名称（JAN）

医薬品一般的名称（JAN）は、厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知（平成 27 年 12 月 8 日薬生審査発 1208 第 1 号「医薬品の一般的名称について」）により、以下の通り通知された。

登録番号 25-1-B36

JAN（日本名） ：ノナコグ　ベータ　ペゴル（遺伝子組換え）
JAN（英名） ：Nonacog Beta Pegol (Genetical Recombination)

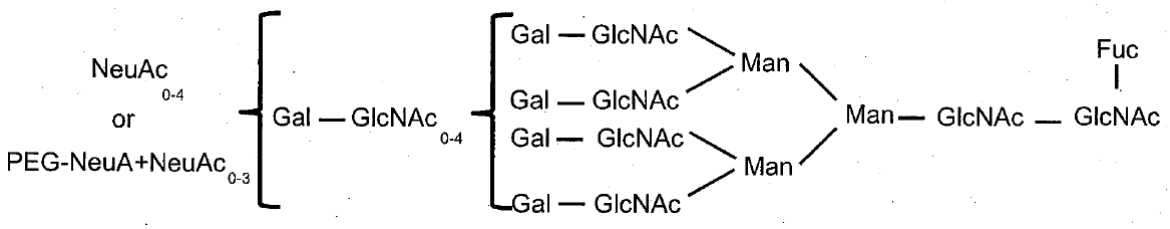
アミノ酸配列及びジスルフィド結合：



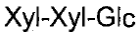
Nl57, Nl67：糖鎖結合及び PEG 化部位
S53, S61, T159, T163, T169：糖鎖結合
E7, E8, E15, E17, E20, E21, E26, E27, E30, E33*, E36*, E40*：γ-カルボキシグルタミン酸（*：部分的）
Y155：部分的硫酸化
D64：部分的ベータ-水酸化

主な糖鎖の推定構造：

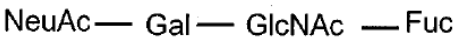
N157, Nl67



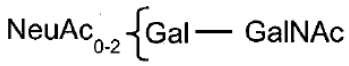
S53



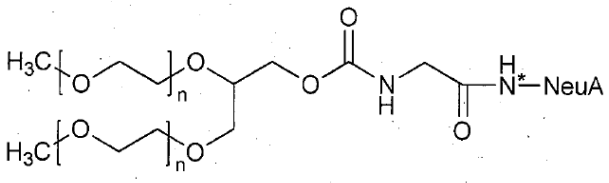
S61



T159, T163, T169 （一部糖化）



ポリエチレングリコールの結合様式：



*NeuAのアミノ基

分子式：

$C_{2041}H_{3114}N_{558}O_{641}S_{25}$ （タンパク質部分）

本質記載：

（日本名）

ノナコグ　ベータ　ペゴルは，遺伝子組換えヒト血液凝固第 IX 因子類縁体（分子量：約 98,000)であり， Asn157 または Asn167 に付加している糖鎖の平均一つの非還元末端に 2 本のポリエチレングリコール鎖（合計の平均分子量：約 42,000）がアミノ基に結合したノイラミン酸が結合している．糖タンパク質部分は，415 個のアミノ酸からなり，チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される．

（英名）

Nonacog Beta Pegol is a recombinant human blood coagulation factor IX analogue (molecular weight: ca. 98,000) in which an average of one non-reducing end of a glycan at Asn157 or Asn167 is attached to neuraminic acid conjugated to two polyethylene glycol polymers (total average molecular weight of the polymers: ca. 42,000) via the amino group. The glycoprotein moiety containing 415 amino acid residues is produced in Chinese hamster ovary cells.

1.9.2　国際一般名（INN）

Recommended INN は以下の内容で WHO Drug Information, Vol. 25, No. 1, 2011 に記載されている。

Recommended INN: List **65**　　WHO Drug Information, Vol. 25, No. 1, 2011

---

nonacogum beta pegolum #

nonacog beta pegol	pegylated human blood coagulation factor IX; human coagulation factor IX (EC 3.4.21.22, Christmas factor, plasma thromboplastin component), en average of one sialyl unit of the N-linked carbohydrates are 5-*N*-[*N*-({2,3-bis[ω-methoxypoly(oxyethane-1,2-diyl)]propoxy}carbonyl)glycyl]-5-*N*-deacetyl
nonacog bêta pégol	facteur IX humain de coagulation sanguine, pégylé; facteur IX humain de coagulation (EC 3.4.21.22, facteur Christmas, facteur antihémophile B) dont quelques unités sialyl, en moyenne une par molécule d'enzyme, de la partie N-glycosyl sont 5-*N*-[*N*-({2,3-bis[ω-méthoxypoly(oxyéthylène)]propoxy}carbonyl)glycyl]-5-*N*-désacétyl
nonacog beta pegol	factor IX humano de coagulación sanguínea, pegilado; factor IX humano de coagulación (EC 3.4.21.22, factor Christmas, factor antihemofilico B) algunas de cuyas unidades sialil, una por molécula de enzima, por término medio, de la fracción N-glicosil son 5-*N*-[*N*-({2,3-bis[ω-metoxipoli(oxietilen)]propoxi}carbonil)glicil]-5-*N*-desacetil

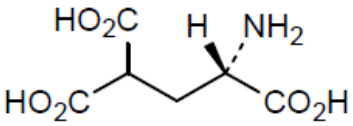
```
YNSGKLEEFV QGNLERECME EKCSFEEARE VFENTERTTE FWKQYVDGDQ 50
CESNPCLNGG SCKDDINSYE CWCPFGFEGK NCELDVTCNI KNGRCEQFCK 100
NSADNKVVCS CTEGYRLAEN QKSCEPAVPF PCGRVSVSQT SKLTRAEAVF 150
PDVDYVNSTE AETILDNITQ STQSFNDFTR VVGGEDAKPG QFPWQVVLNG 200
KVDAFCGGSI VNEKWIVTAA HCVETGVKIT VVAGEHNIEE TEHTEQKRNV 250
IRIIPHHNYN AAINKYNHDI ALLELDEPLV LNSYVTPICI ADKEYTNIFL 300
KFGSGYVSGW GRVFHKGRSA LVLQYLRVPL VDRATCLRST KFTIYNNMFC 350
AGFHEGGRDS CQGDSGGPHV TEVEGTSFLT GIISWGEECA MKGKYGIYTK 400
VSRYVNWIKE KTKLT                                     415
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

18-23　51-62　56-71　73-82　88-99　95-109
111-124　132-289　206-222　336-350　361-389

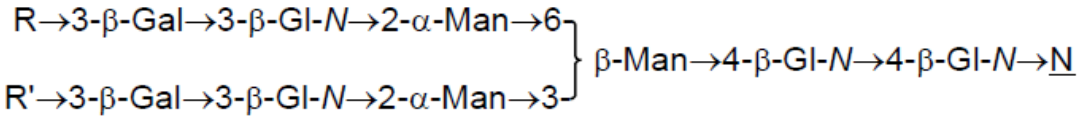
Modified residues / Résidus modifiés / Residuos modificados

E
7-8-15-17-20-21-26-27-30-33-36-40
4-carboxyGlu



Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)

Asn-157 Asn-167



R = α-Sia, R' = α-Sia or PEG-α-Sia or R' = α-Sia, R = α-Sia or PEG-α-Sia

Gal = D-galactopyranosyl
Gl-*N* = 2-(acetylamino)-2-deoxy-D-glucopyranosyl
Man = D-mannopyranosyl
PEG- = *O*-[α-methylpoly(oxyethylene) hydrogen phosphate]
Sia = 5-*N*-acetyl-α-neuramin-2-yl

Other positions of post-translational modifications:
partial-hydroxylation of Asp64; O-linked glycosylation on positions Ser53 and Ser61, partially O-linked glycosylation on positions Thr159 and Thr169

Autres positions de modifications post-traductionelles:
hydroxylation partielle de Asp64; glycosylation O-liée sur les positions Sér53 et Sér61, glycosylation partielle O-liée sur les positions Thr159 et Thr169

Otras posiciones de modificaciones post-traducción
hidroxilación parcial de Asp64; glicosilación O-ligada en las posiciones Ser53 y Ser61, glicosilación parcial O-ligada en las posiciones Thr159 y Thr169

ノナコグ ベータ ペゴル（遺伝子組換え）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

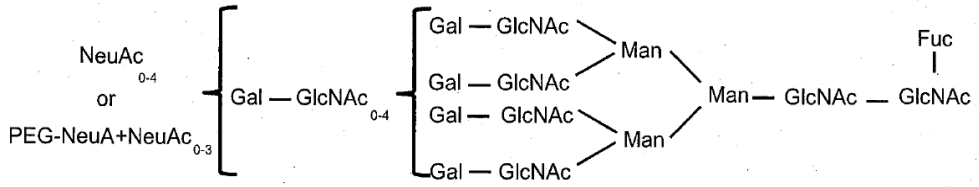
ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
1.10.1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3
1.10.2. 生物由来医薬品又は特定生物由来医薬品の指定資料のまとめ 6

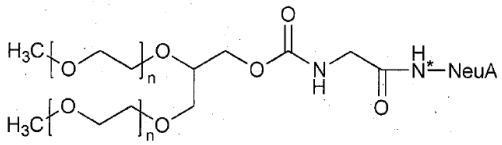
1.10.1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	（日本名）：ノナコグ　ベータ　ペゴル（遺伝子組換え） （英　名）：Nonacog Beta Pegol (Genetical Recombination) ノナコグ　ベータ　ペゴルは，遺伝子組換えヒト血液凝固第 IX 因子類縁体（分子量：約 98,000)であり， Asn157 または Asn167 に付加している糖鎖の平均一つの非還元末端に 2 本のポリエチレングリコール鎖（合計の平均分子量：約 42,000）がアミノ基に結合したノイラミン酸が結合している．糖タンパク質部分は，415 個のアミノ酸からなり，チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される．
構造式	アミノ酸配列及びジスルフィド結合： YNSGKLEEFV QGNLERECME EKCSFEEARE VFENTERTTE FWKQYVDGDQ CESNPCLNGG SCKDDINSYE CWCPFGFEGK NCELDVTCNI KNGRCEQFCK NSADNKVVCS CTEGYRLAEN QKSCEPAVPF PCGRVSVSQT SKLTRAEAVF PDVDYVNSTE AETILDNITQ STQSFNDFTR VVGGEDAKPG QFPWQVVLNG KVDAFCGGSI VNEKWIVTAA HCVETGVKIT VVAGEHNIEE TEHTEQKRNV IRIIPHHNYN AAINKYNHDI ALLELDEPLV LNSYVTPICI ADKEYTNIFL KFGSGYVSGW GRVFHKGRSA LVLQYLRVPL VDRATCLRST KFTIYNNMFC AGFHEGGRDS CQGDSGGPHV TEVEGTSFLT GIISWGEECA MKGKYGIYTK VSRYVNWIKE KTKLT Nl57, Nl67：糖鎖結合及び PEG 化部位 S53, S61, T159, T163, T169：糖鎖結合 E7, E8, E15, E17, E20, E21, E26, E27, E30, E33*, E36*, E40*： γ-カルボキシグルタミン酸（*：部分的） Y155：部分的硫酸化 D64：部分的ベータ-水酸化 主な糖鎖の推定構造： N157, Nl67 

<table>
<tr><td>構造式
（つづき）</td><td>S53
Xyl-Xyl-Glc

S61
NeuAc— Gal— GlcNAc —Fuc

T159, T163, T169 （一部糖化）
NeuAc$_{0-2}${Gal— GalNAc

ポリエチレングリコールの結合様式：

*NeuAのアミノ基

分子式：
$C_{2041}H_{3114}N_{558}O_{641}S_{25}$ （タンパク質部分）</td></tr>
<tr><td>効能・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・用量</td><td>本剤を添付の専用溶解用液全量で溶解し、下記のとおり、患者の状態に応じて 4 mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。

<table>
<tr><td colspan="2"></td><td>用法・用量</td></tr>
<tr><td rowspan="2">出血時の投与</td><td>軽度から中等度</td><td>40 IU/kg を投与する。患者の状態に応じて、1回40 IU/kg の追加投与ができる。</td></tr>
<tr><td>重度又は生命を脅かす出血</td><td>80 IU/kg を投与する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">手術時の投与</td><td>小手術</td><td>術前に 40 IU/kg を投与する。</td></tr>
<tr><td>大手術</td><td>術前に 80 IU/kg を投与するが、手術中の血中の血液凝固第 IX 因子活性が約 100%（1 IU/mL）に維持されるように必要に応じて調整する。
術後は、血中の血液凝固第 IX 因子活性の目標値に応じて、術前投与の 24～48 時間後に 40 IU/kg を投与する。術後最初の 7 日間は、血中の血液凝固第 IX 因子活性が約 50%（0.5 IU/mL）を維持するように投与する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">定期的な投与</td><td>40 IU/kg を週 1 回投与する。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<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：ノナコグ ベータ ペゴル（遺伝子組換え）
製剤：
1. レフィキシア静注用 500：1 バイアル中にノナコグ ベータ ペゴル（遺伝子組換え）500 国際単位を含有する凍結乾燥製剤である。専用溶解用液として L - ヒスチジン溶液 4 mL 入りプレフィルドシリンジを添付する。
2. レフィキシア静注用 1000：1 バイアル中にノナコグ ベータ ペゴル（遺伝子組換え）1000 国際単位を含有する凍結乾燥製剤である。専用溶解用液として L - ヒスチジン溶液 4 mL 入りプレフィルドシリンジを添付する。
3. レフィキシア静注用 2000：1 バイアル中にノナコグ ベータ ペゴル（遺伝子組換え）2000 国際単位を含有する凍結乾燥製剤である。専用溶解用液として L - ヒスチジン溶液 4 mL 入りプレフィルドシリンジを添付する。</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性
<table><tr><td>概略の致死量 (IU/kg)</td><td>静脈内</td></tr><tr><td>ラット</td><td>♂♀>2000</td></tr></table>
亜急性
<table><tr><td>動物種</td><td>投与期間(週)</td><td>投与経路</td><td>投与量 (IU/kg/週)</td><td>無毒性量</td><td>主な所見</td></tr><tr><td>サル</td><td>4</td><td>静脈内</td><td>0
350
1300
3750</td><td>♂350 IU/kg/週
(免疫原性に関連するもの)
1300 IU/kg/週
(免疫原性に関連しないもの)</td><td>軽度かつ一過性の全身の震え (3750 IU/kg/週)、内因性 FIX に対する中和抗体形成、後天性血友病様変化及び APTT の延長 (1300 及び 3750 IU/kg/週)。</td></tr></table>
慢性
<table><tr><td>動物種</td><td>投与期間(週)</td><td>投与経路</td><td>投与量 (IU/kg/5 日)</td><td>無毒性量</td><td>主な所見</td></tr><tr><td>ラット (胸腺欠損ラット)</td><td>26</td><td>静脈内</td><td>0
40
150
600
1200</td><td>♀♂ 1200 IU/kg/5 日</td><td>投与に関連した有害性所見は認められなかった。</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率：7 例/115 例＝6.0%

副作用の種類：　件数
注射部位反応　5 件
そう痒症　3 件
過敏症　1 件</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>ノボ ノルディスク ファーマ株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

1.10.2. 生物由来医薬品又は特定生物由来医薬品の指定資料のまとめ

（別紙）

別紙様式１

生物由来医薬品又は特定生物由来医薬品の指定資料のまとめ

<table>
<tr><td>一般名：</td><td>ノナコグ ベータ ペゴル（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>販売名：</td><td>レフィキシア静注用５００／１０００／２０００</td></tr>
<tr><td>申請者：</td><td>ノボ ノルディスク ファーマ株式会社</td></tr>
<tr><td>効能・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・用量：</td><td>本剤を添付の専用溶解用液全量で溶解し、下記のとおり、4mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。
<table>
<tr><th colspan="2"></th><th>用法・用量</th></tr>
<tr><td rowspan="2">出血時の投与</td><td>軽度から中等度</td><td>40 IU/kg を投与する。患者の状態に応じて、1 回 40 IU/kg の追加投与ができる。</td></tr>
<tr><td>重度又は生命を脅かす出血</td><td>80 IU/kg を投与する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">手術時の投与</td><td>小手術</td><td>術前に 40 IU/kg を投与する。</td></tr>
<tr><td>大手術</td><td>術前に 80 IU/kg を投与するが、手術中の血中の血液凝固第 IX 因子活性が約 100%(1 IU/mL)に維持されるように必要に応じて調整する。
術後は、血中の血液凝固第 IX 因子活性の目標値に応じて、術前投与の 24～48 時間後に 40 IU/kg を投与する。術後最初の 7 日間は、血中の血液凝固第 IX 因子活性が約 50%(0.5 IU/mL)を維持するように投与する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">定期的な投与</td><td>40 IU/kg を週 1 回投与する。</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>生物由来原材料の使用の有無</td><td>☒使用→　使用している場合は以下の欄を記入
☐不使用</td></tr>
<tr><td>使用した生物由来原材料</td><td>☐人由来細胞・組織、☐人由来成分（血液、尿、その他）、☒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細胞、抗血液凝固第 IX 因子モノクローナル抗体</td></tr>
<tr><td>生物由来原料の使用目的</td><td>☒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（[redacted]工程で用いるアフィニティークロマトグラフィーカラムを構成する抗血液凝固第 IX 因子モノクローナル抗体）</td></tr>
<tr><td>原材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容：</td><td>別添 1、4 参照</td></tr>
</table>

当該生物由来原材料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：	別添 3、6 参照
製造工程の概要(フローチャート)： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別添 2、5 参照

別紙様式２

使用した生物由来原料又は材料の名称[注1），注2）]	チャイニーズハムスター卵巣細胞
使用した生物由来原料又は材料の分類	□人血液由来成分、□人細胞組織、□人尿由来成分、□人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、☒動物細胞組織 、 □動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料又は材料の使用目的	□製剤有効成分、☒宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料又は材料（　　）、□製剤添加物、 □その他（　　）
生物由来原料又は材料の由来となる人･動物のスクリーニング・管理の内容[注3）]	別添１参照
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注4）]	該当なし
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）	別添２参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注7）]	別添３参照

注１）　複数の生物由来原料又は材料を使用している場合、別紙様式２は当該原料又は材料毎に作成する。

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

注６）　生物由来原料又は材料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。生物由来原料又は材料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。

別紙様式２

使用した生物由来原料又は材料の名称[注1），注2）]	抗血液凝固第 IX 因子モノクローナル抗体
使用した生物由来原料又は材料の分類	□人血液由来成分、□人細胞組織、□人尿由来成分、□人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの)、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織 、 ☒動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料又は材料の使用目的	□製剤有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料又は材料（　　)、□製剤添加物、 ☒その他（[redacted]工程で用いるアフィニティークロマトグラフィーカラムを構成する抗血液凝固第 IX 因子モノクローナル抗体)
生物由来原料又は材料の由来となる人･動物のスクリーニング・管理の内容[注3）]	別添 4 参照
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注4）]	別添 5 参照
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)	チャイニーズハムスター卵巣細胞と同じ（別添 2 参照）
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注7）]	別添 6 参照

注１）　複数の生物由来原料又は材料を使用している場合、別紙様式２は当該原料又は材料毎に作成する。

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

注６）　生物由来原料又は材料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。生物由来原料又は材料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。

別添１ 宿主細胞に係るスクリーニング・管理の内容

チャイニーズハムスター卵巣細胞を宿主としたマスター・セル・バンク（MCB）及びワーキング・セル・バンク（WCB）の試験結果を表 1、表 2 及び表 3 に示す。セル・バンクの試験項目は ICH ガイドライン Q5A（R1）及び Q5D に従い設定した。

表 1 MCB の規格試験結果

規格	受入基準	結果
無菌	細菌や真菌を検出しない	細菌や真菌を検出しなかった
マイコプラズマ否定試験	マイコプラズマを検出しない	マイコプラズマを検出しなかった
目的物質の確認	適合	適合した

表 2 WCB の規格試験結果

規格	受入基準	結果
無菌	細菌や真菌を検出しない	細菌や真菌を検出しなかった
マイコプラズマ否定試験	マイコプラズマを検出しない	マイコプラズマを検出しなかった
目的物質の確認	適合	適合した

表 3 MCB 及び WCB のウイルス試験結果

試験方法	MCB	WCB*
レトロウイルス及び内在性ウイルス粒子の試験		
延長 XC プラークアッセイ	ウイルスを検出しなかった	未実施
延長 S^+L^-アッセイ	ウイルスを検出しなかった	ウイルスを検出しなかった
逆転写酵素活性試験	ウイルスを検出しなかった	ウイルスを検出しなかった
透過型電子顕微鏡観察	レトロウイルス様粒子(A 型)以外を検出しなかった	レトロウイルス様粒子（A 及び C 型）以外を検出しなかった
非内在性ウイルス又は外来性ウイルス粒子の試験		
in vitro 試験（MRC-5、Vero、CHO、324K）	ウイルスを検出しなかった	ウイルスを検出しなかった
in vivo 試験（成体／乳飲みマウス、発育鶏卵）	ウイルスを検出しなかった	ウイルスを検出しなかった
ハムスター抗体産生試験	ウイルスを検出しなかった	未実施
リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス負荷マウス抗体産生試験	ウイルスを検出しなかった	未実施
ウシ由来ウイルス	ウイルスを検出しなかった	未実施
ブタ由来ウイルス	ウイルスを検出しなかった	未実施

* WCB 又は *in vitro* 細胞齢の上限に到達した細胞で実施

別添 2　原薬製造工程の概要

製造工程	外来性感染性物質の管理
MCB	MCB 以外のヒト・動物由来原材料を使用しない ウイルス試験及びマイコプラズマ否定試験（別添 1）
↓	
WCB	WCB 以外のヒト・動物由来原材料を使用しない ウイルス試験及びマイコプラズマ否定試験（別添 1）
↓	
閉鎖系のバイオリアクターによる細胞培養及びアフィニティクロマトグラフィーによる捕捉（固定相：[redacted]抗血液凝固第 IX 因子モノクローナル抗体）／界面活性剤（[redacted]）による洗浄	アフィニティークロマトグラフィーカラムを構成する抗血液凝固第 IX 因子モノクローナル抗体（別紙様式 2 参照）以外のヒト・動物由来原材料を使用しない ウイルス試験及びマイコプラズマ否定試験
↓	
精製： *クロマトグラフィー1 （固定相：[redacted]） *クロマトグラフィー2 （固定相：[redacted]） [redacted] *クロマトグラフィー3 ウイルスろ過（孔径 20nm の[redacted]フィルター） [redacted] *クロマトグラフィー4 [redacted] *クロマトグラフィー5 （固定相：[redacted]） *クロマトグラフィー6	ヒト・動物由来原材料を使用しない ウイルスクリアランスを確認ずみ（別添 3 参照）

*新薬承認情報提供時に置き換え

[redacted]	
↓	
原薬	ヒト・動物由来原材料を使用しない
↓	
製剤化工程： 緩衝液の調製、混合、ろ過滅菌、バイアルに充てん、凍結乾燥、施栓、キャップによる閉そく	ヒト・動物由来原材料を使用しない

別添 3　ウイルスクリアランス試験結果の概要

捕捉工程及び精製工程のウイルスクリアランス能を同種指向性マウス白血病ウイルス（eMuLV）、マウス微小ウイルス（MVM）、牛伝染性鼻気管炎ウイルス（IBRV）及びびウシ腸ウイルス（BEV）をモデルウイルスとして評価した。総クリアランス指数（$\log_{10}$）はeMuLV、MVM、IBRV 及び BEV についてそれぞれ> 20.1、> 16.1、> 14.2 及び 12.9 であった（表 4）。結論として、外来性感染性物質に対する安全性に関し、捕捉工程及び精製工程は十分なウイルスクリアランス能をもち、本品は安全にヒトに投与できる。

表 4 ウイルスクリアランス試験結果

精製工程	**eMuLV ($\log_{10}$)**	**MVM ($\log_{10}$)**	**IBRV ($\log_{10}$)**	**BEV ($\log_{10}$)**
アフィニティクロマトグラフィー（抗血液凝固第 IX 因子モノクローナル抗体）による／界面活性剤（ ）による不活化	*			
*クロマトグラフィー1　による除去（ ）				**
*クロマトグラフィー2　による除去（ ）				
ウイルスろ過（孔径 20 nm の ）				
*クロマトグラフィー5　による除去（ ）				
総クリアランス指数	> 20.1	> 16.1	> 14.2	12.9

* と不活化の

** プロセスチャレンジにおいてクリアランス指数が 未満であったため、さらなる評価は実施しなかった

*新薬承認情報提供時に置き換え

別添 4　抗血液凝固第 IX 因子モノクローナル抗体に係るスクリーニング・管理の内容

原材料セル・バンク（RMCB）の試験結果を表 5 に示す。セル・バンクの試験項目は ICH ガイドライン Q5A（R1）及び Q5D に従い設定した。

表 5 RMCB のウイルス試験結果

試験方法	RMCB	*in vitro* 細胞齢の上限に到達した細胞
レトロウイルス及び内在性ウイルス粒子の試験		
マイコプラズマ否定試験	マイコプラズマを検出しなかった	未実施
延長 XC プラークアッセイ	ウイルスを検出しなかった	未実施
延長 S^+L^-アッセイ	ウイルスを検出しなかった	ウイルスを検出しなかった
透過型電子顕微鏡観察	レトロウイルス様粒子(A 型)以外を検出しなかった	レトロウイルス様粒子（A 及び C 型）以外を検出しなかった
逆転写酵素活性試験	ウイルスを検出しなかった	ウイルスを検出しなかった
非内在性ウイルス又は外来性ウイルス粒子の試験		
in vitro 試験（MRC-5、Vero、CHO）	ウイルスを検出しなかった	ウイルスを検出しなかった
in vivo 試験	ウイルスを検出しなかった	ウイルスを検出しなかった
リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス負荷マウス抗体産生試験	ウイルスを検出しなかった	未実施
ハムスター抗体産生試験	ウイルスを検出しなかった	未実施
ウシ由来ウイルス	ウイルスを検出しなかった	未実施

別添 5 抗血液凝固第 IX 因子モノクローナル抗体の製造工程の概要

製造工程	外来性感染性物質の管理
RMCB	RMCB 以外のヒト・動物由来原材料を使用しない ウイルス試験及びマイコプラズマ否定試験（別添 4）
↓	
閉鎖系のバイオリアクターによる細胞培養及び[redacted]クロマトグラフィー（[redacted]）による捕捉	[redacted]クロマトグラフィーカラムを構成する[redacted]を含め、ヒト・動物由来原材料を使用しない ウイルス試験及びマイコプラズマ否定試験
↓	
精製： 低 pH 処理による不活化 [redacted]クロマトグラフィー ウイルスろ過 [redacted]クロマトグラフィー [redacted]	ヒト・動物由来原材料を使用しない ウイルスクリアランスを確認ずみ（別添 6 参照）

別添 6　ウイルスクリアランス試験結果の概要

精製工程のウイルスクリアランス能を eMuLV、MVM 及び IBRV をモデルウイルスとして評価した。総クリアランス指数（$\log_{10}$）は eMuLV、MVM 及び IBRV についてそれぞれ > 12.4、9.1 及び> 13.4 であった（表 6）。結論として、外来性感染性物質に対する安全性に関し、精製工程は十分なウイルスクリアランス能をもち、抗血液凝固第 IX 因子モノクローナル抗体は本品の捕捉工程において安全に使用できる。

表 6 ウイルスクリアランス試験結果

精製工程	**eMuLV ($\log_{10}$)**	**MVM ($\log_{10}$)**	**IBRV ($\log_{10}$)**
ウイルスろ過（孔径 20 nm のフィルター）	[redacted]	[redacted]	[redacted]
低 pH 処理（[redacted]）によるウイルス不活化	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィーによる除去	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総クリアランス指数	**> 12.4**	**9.1**	**> 13.4**

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

項目		資料番号	表 題	評価／参考
3.2.S 原薬				
3.2.S.1	一般情報			
3.2.S.1.1	名称	3.2.S.1.1-1	Nomenclature	評価
3.2.S.1.2	構造	3.2.S.1.2-1	Structure	評価
3.2.S.1.3	一般特性	3.2.S.1.3-1	General Properties	評価
3.2.S.2	製造			
3.2.S.2.1	製造業者	3.2.S.2.1-1	Manufacturer	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	3.2.S.2.2-1	Overview of Drug Substance Manufacturing Process	評価
		3.2.S.2.2-2	Batch and Scale Definition for the Drug Substance Process	評価
		3.2.S.2.2-3	Process Description for Cell Cultivation and Capture	評価
		3.2.S.2.2-4	Process Description for Purification and PEGylation	評価
		3.2.S.2.2-5	Column Lifetime - Conditions of Use and Reuse of Columns	評価
		3.2.S.2.2-6	Filling, Storage and Transportation (Shipping)	評価
3.2.S.2.3	原材料の管理	3.2.S.2.3-1	Control of Raw Materials used for Cell Cultivation and Capture	評価
		3.2.S.2.3-2	Control of Raw Materials used for Purification and PEGylation	評価
		3.2.S.2.3-3	Anti FIX mAb Cell Line and Genetic Characterisation	評価
		3.2.S.2.3-4	Anti FIX mAb and Anti FIX Matrix Manufacture, Qualification and Specification	評価
		3.2.S.2.3-5	Anti FIX mAb and Anti FIX Matrix Stability Data	評価
		3.2.S.2.3-6	Source, History and Generation of the Cell Substrate	評価
		3.2.S.2.3-7	Overview of the Cell Bank System, Characterisation and Testing	評価
		3.2.S.2.3-8	Manufacture and Characterisation of the Master Cell Bank	評価
		3.2.S.2.3-9	Manufacture and Characterisation of the Working Cell Bank	評価
		3.2.S.2.3-10	Characterisation of the End of Production Cells and of Cells at the Limit of in-vitro Cell Age (CLA)	評価
		3.2.S.2.3-11	Protocol for Establishment of Working Cell Bank	評価
		3.2.S.2.3-12	Manufacture and Characterisation of 1.2 Working Cell Bank	評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	3.2.S.2.4-1	Controls of Critical Steps and Intermediates for Cell Cultivation and Capture	評価
		3.2.S.2.4-2	Controls of Critical Steps and Intermediates for Purification and PEGylation	評価

		3.2.S.2.4-3	Overview of Analytical Procedures used for In Process Control	評価
		3.2.S.2.4-4	In Vitro Virus Test (In-process) - Analytical procedure	評価
		3.2.S.2.4-5	Control of Microbial Contamination (In process)	評価
		3.2.S.2.4-6	HMWP of rFIX by SE-HPLC (In-process) - Analytical Procedure M059	評価
		3.2.S.2.4-7	Carbohydrate Map (In-process) - Analytical Procedure M063	評価
		3.2.S.2.4-8	Low Gla rFIX by IE-HPLC (In-process) - Analytical Procedure M052	評価
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	3.2.S.2.5-1	Removal of Process Related Impurities in Capture and Purification	評価
		3.2.S.2.5-2	Process Evaluation for Cell Cultivation and Capture	評価
		3.2.S.2.5-3	Process Evaluation for Purification and PEGylation	評価
		3.2.S.2.5-4	Overview of Process Performance Qualification for Nonacog Beta Pegol Drug Substance	評価
		3.2.S.2.5-5	Process Performance Qualification for Cell Cultivation and Capture	評価
		3.2.S.2.5-6	Process Performance Qualification for Purification and PEGylation	評価
		3.2.S.2.5-7	Continued Process Verification for Cell Cultivation and Capture	評価
		3.2.S.2.5-8	Continued Process Verification for Purification and PEGylation	評価
		3.2.S.2.5-9	Post PPQ Batches- Supportive Data	評価
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	3.2.S.2.6-1	Manufacturing Process Development	評価
		3.2.S.2.6-2	Comparability of Representative Batches used during Development	評価
		3.2.S.2.6-3	Comparability of Pivotal and Commercial Batches	評価
		3.2.S.2.6-4	Comparability of Drug Substance Manufactured at 2500L and 5000L Cultivation Scale	評価
3.2.S.3	特性			
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	3.2.S.3.1-1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	評価
		3.2.S.3.1-2	Biological Activity	評価
3.2.S.3.2	不純物	3.2.S.3.2-1	Impurities	評価
3.2.S.4	原薬の管理			
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	3.2.S.4.1-1	Specification for Drug Substance	評価
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	3.2.S.4.2-1	Analytical Development for Drug Substance	評価
		3.2.S.4.2-2	Identity by Peptide Mapping by RP-HPLC - Analytical Procedure M051	評価

	3.2.S.4.2-3	PEG Profile and Product Related Impurities by RP-HPLC - Analytical Procedure M050	評価
	3.2.S.4.2-4	Protein Content and HMWP by SE-HPLC - Analytical Procedure M055	評価
	3.2.S.4.2-5	Potency by One-stage Clotting Assay - Analytical Procedure M056	評価
	3.2.S.4.2-6	Product Related Imputies by RP-HPLC - Analytical Procedure M095	評価
	3.2.S.4.2-7	rFIXa Content by Amidolytic Assay - Analytical Procedure M058	評価
	3.2.S.4.2-8	Uncapped Galactose by Spectrophotometric Assay - Analytical Procedure M073	評価
	3.2.S.4.2-9	Purity of rFIX Intermediate by RP-HPLC - Analytical Procedure M054	評価
	3.2.S.4.2-10	Residual St3Gal3 by ELISA - Analytical Procedure M049	評価
	3.2.S.4.2-11	CHO-HCP ELISA - Analytical Procedure M016 (rFIX)	評価
	3.2.S.4.2-12	Protein S by ELISA - Analytical Procedure M017 (rFIX)	評価
	3.2.S.4.2-13	Murin IgG by ELISA - Analytical Procedure M012 (rFIX)	評価
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション	3.2.S.4.3-1	Identity by Peptide Mapping by RP-HPLC - Validation of Analytical Procedure M051	評価
	3.2.S.4.3-2	PEG Profile and Product Related Impurities by RP-HPLC - Validation of Analytical Procedure M050	評価
	3.2.S.4.3-3	Protein Content and HMWP by SE-HPLC - Validation of Analytical Procedure M055	評価
	3.2.S.4.3-4	Potency by One-stage Clotting Assay - Validation of Analytical Procedure M056	評価
	3.2.S.4.3-5	Product Related Imputies by RP-HPLC - Validation of Analytical Procedure M095	評価
	3.2.S.4.3-6	rFIXa Content by Amidolytic Assay - Validation of Analytical Procedure M058	評価
	3.2.S.4.3-7	Uncapped Galactose by Spectrophotometric Assay - Validation of Analytical Procedure M073	評価
	3.2.S.4.3-8	Purity of rFIX Intermediate by RP-HPLC - Validation of Analytical Procedure M054	評価
	3.2.S.4.3-9	Residual St3Gal3 by ELISA - Validation of Analytical Procedure M049	評価
	3.2.S.4.3-10	CHO-HCP ELISA - Validation of Analytical Procedure M016 (rFIX)	評価
	3.2.S.4.3-11	Protein S by ELISA - Validation of Analytical Procedure M017 (rFIX)	評価
	3.2.S.4.3-12	Murin IgG by ELISA - Validation of Analytical Procedure M012 (rFIX)	評価
3.2.S.4.4 ロット分析	3.2.S.4.4-1	Batch Analyses	評価

3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	3.2.S.4.5-1	Justification of Specification for Drug Substance	評価
		3.2.S.4.5-2	Control Strategy for Drug Substance	評価
3.2.S.5	標準品又は標準物質	3.2.S.5-1	Establishment of Primary Reference Material, Batch No. N9GP_PRM1212	評価
		3.2.S.5-2	Establishment of Secondary Reference Material, Batch No. N9GP_SRM1212	評価
		3.2.S.5-3	Protocol for the Establishment of Primary Reference Material	評価
		3.2.S.5-4	Protocol for the Establishment of Secondary Reference Material	評価
3.2.S.6	容器及び施栓系	3.2.S.6-1	PETG Bottles System Report for EMK0566	評価
		3.2.S.6-2	Compatibility of Drug Substance with Container Closure System	評価
3.2.S.7	安定性			
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	3.2.S.7.1-1	Stability Summary and Conclusions	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施		Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	評価
3.2.S.7.3	安定性データ	3.2.S.7.3-1	PPQ Stability Data for Drug Substance	評価
		3.2.S.7.3-2	Stability Data for Drug Substance from Pilot Facility	評価
		3.2.S.7.3-3	Stability Data for Drug Substance from Commercial Facility	評価
		3.2.S.7.3-4	Stability Data for Commercial Scale Batches Produced in 5000 L Cultivation Bioreactor	評価
		3.2.S.7.3-5	Stability for Intermediates in the Drug Substance Manufacturing Process	評価
		3.2.S.7.3-6	Forced Degradation Study of Drug Substance	評価
3.2.P 製剤				
3.2.P.1	製剤及び処方	3.2.P.1-1	Description and Composition of Drug Product	評価
3.2.P.2	製剤開発の経緯			
3.2.P.2.1	製剤成分	3.2.P.2.1-1	Components of the Drug Product	評価
3.2.P.2.2	製剤	3.2.P.2.2-1	Drug Product	評価
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	3.2.P.2.3-1	Manufacturing Process Development for Drug Product	評価
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	3.2.P.2.4-1	Container Closure System for Drug Product	評価
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	3.2.P.2.5-1	Microbiological Attributes for Drug Product	評価
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	3.2.P.2.6-1	Compatibility for Drug Product	評価
3.2.P.3	製造			
3.2.P.3.1	製造業者	3.2.P.3.1-1	Manufacturer of Drug Product	評価
3.2.P.3.2	製造処方	3.2.P.3.2-1	Batch Formula for Drug Product	評価

3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	3.2.P.3.3-1	Description of Manufacturing Process and Process Controls for Drug Product	評価
		3.2.P.3.3-2	Attachment of Scale to Syringe for Administration - Process Description	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	3.2.P.3.4-1	Controls of Critical Steps and Intermediates for Drug Product	評価
		3.2.P.3.4-2	Justification of In-process Controls for Attachment of Scale to Syringe for Administration	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	3.2.P.3.5-1	Process Justification Summary for Drug Product	評価
		3.2.P.3.5-2	Process Validation Strategy and Overview for Drug Product	評価
		3.2.P.3.5-3	Process Performance Qualification for Drug Product	評価
		3.2.P.3.5-4	Verification of Attachment of Scale to Syringe for Administration	評価
3.2.P.4	添加剤の管理			
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	3.2.P.4.1-1	Excipient Specification for Drug Product	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）		該当資料なし	
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション		該当資料なし	
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性		該当資料なし	
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤		該当資料なし	
3.2.P.4.6	新規添加剤		該当資料なし	
3.2.P.5	製剤の管理			
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	3.2.P.5.1-1	Specification for Drug Product	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	3.2.P.5.2-1	Overview of Analytical Procedures for Drug Product	評価
		3.2.P.5.2-2	Analytical Development for Drug Product	評価
		3.2.P.5.2-3	Appearance of Powder and Reconstitution Time - Analytical Procedure M021	評価
		3.2.P.5.2-4	Water Determination by Near Infrared Analysis - Analytical Procedure M015	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	3.2.P.5.3-1	Appearance of Powder and Reconstitution Time - Validation of Analytical Procedure M021	評価
		3.2.P.5.3-2	Water Determination by Near Infrared Analysis - Validation of Analytical Procedure M015	評価
3.2.P.5.4	ロット分析	3.2.P.5.4-1	Batch Analysis	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性	3.2.P.5.5-1	Characterisation of Impurities	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	3.2.P.5.6-1	Justification of Specifications for Drug Product	評価
		3.2.P.5.6-2	Control Strategy for Drug Product	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質	3.2.P.6-1	Reference Standards or Materials for Drug Product	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系	3.2.P.7-1	Vial 12 ml System Report EMK0512	評価

		3.2.P.7-2	Vial 12 ml HN Component Report	評価
		3.2.P.7-3	Rubber Stopper 13 mm Grey Component Closure Report	評価
		3.2.P.7-4	Container Closure Integrity Test	評価
		3.2.P.7-5	Dosing Accuracy Qualification	評価
3.2.P.8	安定性			
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	3.2.P.8.1-1	Stability Summary and Conclusion for Drug Product	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	3.2.P.8.2-1	Stability Protocol and Commitment for Pre-approval Batches of Drug Product	評価
		3.2.P.8.2-2	Stability Protocol and Commitment for On-going Stability for Drug Product	評価
3.2.P.8.3	安定性データ	3.2.P.8.3-1	Primary Stability Data for Drug Product	評価
		3.2.P.8.3-2	PPQ Stability Data for Drug Product	評価
		3.2.P.8.3-3	Supportive Stability Data for Drug Product	評価
		3.2.P.8.3-4	In-use Stability Data for Drug Product	評価
		3.2.P.8.3-5	Photo Stability Data for Drug Product	評価
		3.2.P.8.3-6	Stability Data for Drug Product	評価
3.2.P 製剤 - 専用溶解用液				
3.2.P.1	製剤及び処方	3.2.P.1-1(H)	Description and Composition of Histidine Solution	評価
3.2.P.2	製剤開発の経緯			
3.2.P.2.1	製剤成分	3.2.P.2.1-1(H)	Components of Histidine Solution	評価
3.2.P.2.2	製剤	3.2.P.2.2-1(H)	Histidine Solution	評価
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	3.2.P.2.3-1(H)	Manufacturing Process Development for Histidine Solution	評価
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	3.2.P.2.4-1(H)	Container Closure System for Histidine Solution	評価
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	3.2.P.2.5-1(H)	Microbiological Attributes for Histidine Solution	評価
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	3.2.P.2.6-1(H)	Compatibility for Histidine Solution	評価
3.2.P.3	製造			
3.2.P.3.1	製造業者	3.2.P.3.1-1(H)	Manufacturer of Histidine Solution	評価
3.2.P.3.2	製造処方	3.2.P.3.2-1(H)	Batch Formula for Histidine Solution	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	3.2.P.3.3-1(H)	Description of Manufacturing Process and Process Controls for Histidine Solution	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	3.2.P.3.4-1(H)	Controls of Critical Steps and Intermediates for Histidine Solution	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	3.2.P.3.5-1(H)	Process Validation for Histidine Solution	評価
		3.2.P.3.5-2(H)	Terminal Sterilisation Qualification for Histidine Solution	評価
3.2.P.4	添加剤の管理			

3.2.P.4.1	規格及び試験方法	3.2.P.4.1-1(H)	Excipient Specification for Histidine Solution	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	3.2.P.4.2-1(H)	Statement - Excipient Analytical Procedures	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	3.2.P.4.3-1(H)	Statement - Validation of Excipient Analytical Procedures for Histidine Solution	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	3.2.P.4.4-1(H)	Justification of Excipient Specifications for Histidine Solution	評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	3.2.P.4.5-1(H)	Statement for Excipients of Human or Animal Origin for Histidine Solution	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤		該当資料なし	
3.2.P.5	製剤の管理			
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	3.2.P.5.1-1(H)	Specification for Histidine Solution	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	3.2.P.5.2-1(H)	Analytical Procedures for Histidine Solution	評価
		3.2.P.5.2-2(H)	Quantitative determination of Histidine by IP-HPLC - Analytical Procedure F7-402	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	3.2.P.5.3-1(H)	Transfer Statement for Analytical Procedures for Histidine Solution	評価
		3.2.P.5.3-2(H)	Quantitative Determination of Histidine by IP-HPLC - Validation of Analytical Procedure F7-402	評価
3.2.P.5.4	ロット分析	3.2.P.5.4-1(H)	Batch Analysis for Histidine Solution	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性	3.2.P.5.5-1(H)	Characterisation of Impurities for Histidine Solution	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	3.2.P.5.6-1(H)	Justification of Specifications for Histidine Solution	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質	3.2.P.6-1(H)	Reference Standards or Materials for Histidine Solution	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系	3.2.P.7-1(H)	System Report. Prefilled Glass Syringe 5 ml	評価
		3.2.P.7-2(H)	Component Report. Syringe Barrel 5 ml	評価
		3.2.P.7-3(H)	Component Report. Rubber Plunger for 5 ml	評価
		3.2.P.7-4(H)	Component Report. Syringe Closure System	評価
		3.2.P.7-5(H)	Container Closure Integrity Test - Syringes	評価
3.2.P.8	安定性			
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	3.2.P.8.1-1(H)	Stability Summary and Conclusion for Histidine Solution	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	3.2.P.8.2-1(H)	Stability Protocol and Commitment for Histidine Solution	評価
3.2.P.8.3	安定性データ	3.2.P.8.3-1(H)	Primary Stability Data for Histidine Solution	評価
		3.2.P.8.3-2(H)	Process Validation Stability Data for Histidine Solution	評価
		3.2.P.8.3-3(H)	Photo Stability for Histidine Solution	評価
3.2.A	その他			
3.2.A.1	製造施設及び設備	3.2.A.1-1	Facility and Equipment for Cultivation and Capture	評価
		3.2.A.1-2	Facility and Equipment for Purification and PEGylation	評価
		3.2.A.1-3	Facilities and Equipment for Drug Product Manufacture	評価

		3.2.A.1-4	Floor Plans HAC	評価
		3.2.A.1-5	Sterile Filter Validation for Drug Product	評価
		3.2.A.1-6	Facility and Equipment Report for Vetter Pharma Vertigung	評価
		3.2.A.1-7	Vetter, Appendix A_Overview	評価
		3.2.A.1-8	Vetter, Appendix B_Ground floor	評価
		3.2.A.1-9	Vetter, Appendix C_Basement	評価
		3.2.A.1-10	Vetter, Appendix D_Classification	評価
		3.2.A.1-11	Vetter, Appendix E_Flow of empty syringes	評価
		3.2.A.1-12	Vetter, Appendix F_Flow of syringes in trays	評価
		3.2.A.1-13	Vetter, Appendix G_Flow of filled syringes	評価
		3.2.A.1-14	Vetter, Appendix H_Flow of stoppers	評価
		3.2.A.1-15	Vetter, Appendix I_Flow of closures	評価
		3.2.A.1-16	Vetter, Appendix J_Flow of personnel	評価
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	3.2.A.2-1	Adventitious Agents Safety Evaluation	評価
		3.2.A.2-2	A.1. McLennan, K. (BioReliance) Detection of Ecotropic Murine Retroviruses by the Extended XC Plaque Assay; September 2008	評価
		3.2.A.2-3	A.2. McLennan, K. (BioReliance) Extended S+L- Assay: In Vitro Detection of Xenotropic Retrovirus by Mink S+L- Focus Assay; September 2008	評価
		3.2.A.2-4	A.3. Dusing SK. (BioReliance) Simultaneous Evaluation of Test Article for Reverse Transcriptase and DNA Polymerase Activities; October 2008	評価
		3.2.A.2-5	A.4. Drummond, G. (Bioreliance) Transmission Electron Microscopic Examination of Cell Cultures; August 2008	評価
		3.2.A.2-6	A.5. McLennan, K. (BioReliance). Extended In Vitro Assay (Incorporationg Day 14 Passage) for the Detection of Viral Contaminants in Six Well Plates using 4 Detector Cell Lines; July 2008	評価
		3.2.A.2-7	A.6. Murdoch, J. (BioReliance) Test for the Presence of Inapparent Viruses using Suckling Mice, Adult Mice and Embryonated Eggs; August 2008	評価
		3.2.A.2-8	A.7. Murdoch, J. (BioReliance) Hamster Antibody Production Test; September 2008	評価
		3.2.A.2-9	A.8. Murdoch J. (BioReliance) Mouse Antibody Production with LCMV Challenge; October 2008	評価
		3.2.A.2-10	A.9. Radigan, I. (BioReliance) Test for the Detection of Mycoplasma Species, Including Qualification of the Test Article, in accordance with European Pharmacopoeia 5.8, Section 2.6.7 Mycoplasmas; July 2008	評価

3.2.A.2-11	A.10. Norledge, S. (BioReliance) Sterility Testing by Direct Inoculation Method (European Pharmacopoeia, Japanese Pharmacppoeia, and United States Pharmacopoiea, Current Edition). Harmonised Version; July 2008	評価
3.2.A.2-12	A.11. Drummond, G. (BioReliance) Detection of Viral Contaminants of Bovine Origin According to Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) Guidelines and Code of Federal Regulations 9 (9CFR) Requirements; September 2008	評価
3.2.A.2-13	A.12. Drummond, G. (BioReliance). In Vitro Asay for Detection of Porcine Viral Contaminants Using PPK Indicator Cells; October 2008	評価
3.2.A.2-14	B.1. Yates, K. (BioReliance). NN7999 CLA from FIX Batch F9bF1G3901. Extended S+L- Assay: In Vitro Detection of Xenotropic Retrovirus by Mink S+L- Focus Assay; June 2014	評価
3.2.A.2-15	B.2. Drummond, G. (BioReliance). NN7999 CLA from FIX batch F9bF1G3901. Detection of Retroviral Reverse Transcriptase Activity in Biological Samples; June 2014	評価
3.2.A.2-16	B.3. Russell, A. (Bioreliance). NN7999 CLA from FIX batch F9bF1G3901. Transmission Electron Microscopic Examination of Cell Cultures; June 2014	評価
3.2.A.2-17	B.4. Russell, A. (BioReliance). NN7999 CLA from FIX batch F9bF1G3901. Extended In Vitro Assay (Incorporationg Day 14 Passage) for the Detection of Viral Contaminants in Six Well Plates using 4 Detector Cell Lines; June 2014	評価
3.2.A.2-18	B.5. Murdoch, J. (BioReliance). NN7999 CLA from FIX Batch F9bF1G3901. Test for the Presence of Inapparent Viruses Using Suckling Mice, Adult Mice and Embryonated Eggs; June 2014	評価
3.2.A.2-19	B.6 Russel, A. (BioReliance). Test for the Detection of Mycoplasma Species, including Qualification of the Test Article, in accordance with European Pharmacopoeia 5.8, section 2.6.7 Mycoplasmas; August 2009	評価
3.2.A.2-20	B.7 Drummond, G. (BioReliance). Sterility Testing by Direct Inoculation Method (European Pharmacopoeia, Japanese Pharmacopoeia, and United States Pharmacopoiea); May 2010	評価
3.2.A.2-21	B.8 Yates, C. (BioReliance). In Vitro Assay for the Detection of Viral Contaminants in Six Well Plates using 4 Detector Cell Lines; October 2014	評価
3.2.A.2-22	B.9 Yates, C. (BioReliance). In Vitro Assay for the Detection of Viral Contaminants in Six Well Plates using 4 Detector Cell Lines; December 2014	評価
3.2.A.2-23	B.10 Russell, A. (BioReliance). In Vitro Assay for the Detection of Viral Contaminants in Six Well Plates using 4 Detector Cell Lines; January 2015	評価

3.2.A.2-24	C.1. McLennan, K. (BioReliance) Detection of Ecotropic Murine Retroviruses by the Extended XC Plaque Assay; April 2008	評価
3.2.A.2-25	C.2. McLennan, K. (BioReliance). Extended S+L- Assay: In Vitro Detection of Xenotropic Retrovirus by Mink S+L- Focus Assay; April 2008	評価
3.2.A.2-26	C.3. Drummond, G. (Bioreliance). Transmission Electron Microscopic Examination of Cell Cultures; April 2008	評価
3.2.A.2-27	C.4. McLennan, K. (BioReliance). In Vitro Detection of Retroviruses by Assay for Reverse Transcriptase Activity Utilising Two Templates; April 2008	評価
3.2.A.2-28	C.5. Preuss, T. In Vitro Assay for Adventitious Virus on RMCB a-FIX 87-3 Batch 116642; May 2008	評価
3.2.A.2-29	C.6. Murdoch, J. (BioReliance). Test for the Presence of Inapparent Viruses Using Suckling Mice, Adult Mice and Embryonated Eggs; May 2008	評価
3.2.A.2-30	C.7. Murdoch, J. (BioReliance). Mouse Antibody Production with LCMV Challenge; May 2008	評価
3.2.A.2-31	C.8. Murdoch, J. (BioReliance). Hamster Antibody Production Test; May 2008	評価
3.2.A.2-32	C.9. Drummond G. (BioReliance). "Detection of Viral Contaminants of Bovine Origin According to Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) Guidelines and Code of Federal Regulations 9 (9CFR) Requirements"; April 2008	評価
3.2.A.2-33	C.10. Radigan, I. (BioReliance). Test for the Detection of Mycoplasma Species, Including Qualification of the Test Article, in Accordance with European Pharmacopoeia 5.8, section 2.6.7 Mycoplasmas; April 2008	評価
3.2.A.2-34	D.1. Quayle, F. (BioReliance) NN7999 Batch F9-C-003. Detection and Quantitation of Virus Particles by Thin Section Transmission Electron Microscopy; April 2010	評価
3.2.A.2-35	D.2. Russell, A. (BioReliance Ltd.) NN7999 Batch F9-C-009A. Detection and Quantitation of Virus Particles by Thin Section Transmission Electron Microscopy; August 2011	評価
3.2.A.2-36	D.3. Drummond, G. (BioReliance) NN7999 Batch F9-C-012 Sample#1-3. Detection and Quantitation of Virus Particles by Thin Section Transmission Electron Microscopy; August 2011	評価
3.2.A.2-37	D.4. Yates, K (BioReliance) NN7999 UPB Batch F9bF1G1702. Detection and Quantitation of Virus Particles by Thin Section Transmission Electron Microscopy; July 2012	評価
3.2.A.2-38	D.5. Russell, A (BioReliance) NN7999 UPB Batch F9bF1G2001. Detection and Quantitation of Virus Particles by Thin Section Transmission Electron Microscopy; July 2012	評価
3.2.A.2-39	E.1. Drummond, G. (BioReliance). Batch AFN 1002. Detection and Quantitation of Virus Particles by Thin Section Transmission Electron Microscopy; August 2008	評価

3.2.A.2-40	E.2. Drummond, G. (BioReliance). Batch AFN 1004. Detection and Quantitation of Virus Particles by Thin Section Transmission Electron Microscopy; August 2008	評価
3.2.A.2-41	E.3. Drummond, G. (BioReliance). Batch AFN 1006. Detection and Quantitation of Virus Particles by Thin Section Transmission Electron Microscopy; February 2009	評価
3.2.A.2-42	E.4. Yates, K. (BioReliance). Batch AXGP-C-0006. Detection and Quantitation of Virus Particles by Thin Section Transmission Electron Microscopy; May 2013	評価
3.2.A.2-43	E.5. Quayle, F. (BioReliance). NN7999 batch AXGP-C-0002 RVLP_NN214453. Detection and Quantitation of Virus Particles by Thin Section Transmission Electron Microscopy; December 2014	評価
3.2.A.2-44	E.6. Quayle, F. (BioReliance). NN7999 batch AXGP-C-0005 RVLP_NN214454. Detection and Quantitation of Virus Particles by Thin Section Transmission Electron Microscopy; December 2014	評価
3.2.A.2-45	F.1. Arentsen, AC. NN7999. Virus Clearance Evaluation of the Anti-FIX Step (Z1) in the NN7999 Purification Process Using eMuLV; October 2010	評価
3.2.A.2-46	F.2. Kærsgaard, P. NN7999. Virus clearance evaluation of the anti-FIX step (Z1) in the 29 NN7999 purification process using eMuLV; July 2015	評価
3.2.A.2-47	F.3. Kærsgaard, P. NN7999. Virus Removal of eMuLV at the Anti-FIX Step (Z1) in the NN7999 Purification Process without Triton X-100 Wash; May 2015	評価
3.2.A.2-48	F.4. Arentsen, AC. NN7999. Evaluation of Triton X-100 Mediated MuLV Inactivation on the Anti-FIX Step (Z1) in the NN7999 Purification Process; March 2011	評価
3.2.A.2-49	F.5. Arentsen, AC. NN7999. Evaluation of Triton X-100 Mediated MuLV Inactivation on the Anti-FIX step (Z1) in the NN7999 Purification Process, Confirmatory Run; April 2015	評価
3.2.A.2-50	F.6. Kærsgaard, P. NN7999. Virus Clearance Evaluation of the Anti-FIX Step (Z1) in the NN7999 Purification Process Using IBRV; January 2015	評価
3.2.A.2-51	F.7. Kærsgaard, P. NN7999. Evaluation of Triton X-100 Mediated IBRV Inactivation on the Anti-FIX Step (Z1) in the NN7999 Purification Process; February 2015	評価
3.2.A.2-52	F.8. Arentsen, AC. NN7999. Virus clearance evaluation of the anti-FIX step (Z1) in the NN7999 purification process using MVM; October 2010	評価
3.2.A.2-53	F.9. Kærsgaard, P. NN7999. Virus Clearance Evaluation of the Anti-FIX Step (Z1) in the NN7999 Purification Process, Using BEV; January 2015	評価
3.2.A.2-54	F.10. Schrøder, L. NN7999. Virus Clearance Evaluation of the First Anion Exchange Step (Z2) in the NN7999 Purification Process Using eMuLV; May 2014	評価
3.2.A.2-55	F.11. Schrøder, L. NN7999. Virus Clearance Evaluation of the First Anion Exchange Step (Z2) in the NN7999 Purification Process Using MVM; June 2014	評価

3.2.A.2-56	F.12. Kærsgaard, P. Virus clearance evaluation of the first anion exchange step (Z2) in the NN7999 purification process, using BEV; March 2015	評価
3.2.A.2-57	F.13. Arentsen, AC. NN7999. Virus clearance evaluation of the HIC step (Z3) in the NN7999 purification process using eMuLV; January 2014	評価
3.2.A.2-58	F.14. Arentsen, AC. NN7999. Virus Clearance Evaluation of the HIC Step (Z3) in the NN7999 Purification Process Using MVM; January 2014	評価
3.2.A.2-59	F.15. Sørensen, H. NN7999. Virus Clearance Evaluation of the Virus Filtration step (K2) in the NN7999 Purification Process Using eMuLV; December 2010	評価
3.2.A.2-60	F.16. Sørensen, H. NN7999. Virus Clearance Evaluation of the Virus Filtration Step (K2) in the NN7999 Purification Process Using MVM; October 2010	評価
3.2.A.2-61	F.17. Kærsgaard, P. NN7999. Virus Clearance Evaluation of the Virus Filtration Step (K2) in the NN7999 Purification Process Using IBRV; February 2015	評価
3.2.A.2-62	F.18. Kærsgaard, P. NN7999. Virus Clearance Evaluation of the Virus Filtration Step (K2) in the NN7999 Purification Process Using BEV1; January 2015	評価
3.2.A.2-63	F.19. Kærsgaard, P. Virus Clearance Evaluation of the Second Anion Exchange Step (Z6) in the NN7999 Purification Process Using BEV; July 2015	評価
3.2.A.2-64	F.20. Kærsgaard, P. NN7999. Process Challenge of the Anti-FIX Step (Z1) in the NN7999 Purification Process with Re-used Matrice. July 2015	評価
3.2.A.2-65	F.21. Kærsgaard, P. NN7999. Process Challenge of the First Anion Exchange Step (Z2) in the NN7999 Process with Re-used Matrice. February 2015	評価
3.2.A.2-66	F.22. Kærsgaard, P. NN7999. Process Challenge of the HIC Step (Z3) in the NN7999 Process with Re-used Matrice. January 2015	評価
3.2.A.2-67	F.23. Kærsgaard, P. NN7999. Virus Challenge of the Second Anion Exchange Step (Z6) in the NN7999 Purification Process with Used Matrice. May 2015	評価
3.2.A.2-68	F.24. Arentsen, AC. NN7999. Process Justification of Z1 Step in the N9-GP Manufacture Process Regarding Virus Clearance. October 2012	評価
3.2.A.2-69	F.25. Arentsen, AC. NN7999. Process Justification of Z2 Step in the N9-GP Manufacture Process Regarding Virus Clearance. December 2012	評価
3.2.A.2-70	F.26. Kærsgaard, P. NN7999. Process Justification of the HIC Step (Z3) in the NN7999 Manufacturing Process Regarding Virus Clearance. March 2015	評価
3.2.A.2-71	F.27 Kærsgaard, P. NN7999. Process Justification of the Virus Filtration Step (K2) in the NN7999 Purification Process using MVM. December 2012	評価
3.2.A.2-72	G.1. Kærsgaard, P. NN7999. Virus Clearance Evaluation of pH Inactivation of eMuLV during Purification for Anti-FIX Mab; September 2008	評価

	3.2.A.2-73	G.2. Kærsgaard, P. NN7999. Virus Filtration of Retrovirus in the Purification Process for Anti-FIX Mab (K3) Phosphate Buffer as Washing Buffer; February 2009	評価
	3.2.A.2-74	G.3. Kærsgaard, P. NN7999. Virus Clearance of Anion Exchange Membrane of Retrovirus in the Anti-FIX Mab Purification Process; January 2009	評価
	3.2.A.2-75	G.4. Arentsen, AC. NN7999. Virus Clearance Evaluation of the Cation Exchange Step (Z2) in the Anti-FIX mAb Purification Process, Using MVM; May 2014	評価
	3.2.A.2-76	G.5. Kærsgaard, P. NN7999. Virus Filtration of MVM in the Purification Process for Anti-FIX Mab (K3) Phosphate Buffer as Washing Buffer; February 2009	評価
	3.2.A.2-77	G.6. Kærsgaard, P. NN7999. Virus Clearance of Anion Exchange Membrane of MVM in the Anti-FIX Mab Purification Process; January 2009	評価
	3.2.A.2-78	G.7. Arentsen, AC. NN7999. Virus Clearance Evaluation of the Low pH Inactivation Step in the Anti-FIX mAb Purification Process, Using IBRV; January 2014	評価
	3.2.A.2-79	G.8. Arentsen, AC. NN7999. Virus Clearance Evaluation of the Virus Filtration Step (K3) in the Anti-FIX mAb Purification Process, Using IBRV; January 2014	評価
	3.2.A.2-80	H.1. Drummond, G. (BioReliance). CLA from Anti-FIX Batch AXGP-C-0006. Extended S+L- Assay: In Vitro Detection of Xenotropic Retrovirus by Mink S+L- Focus Assay; May 2013	評価
	3.2.A.2-81	H.2. Drummond, G. (Bioreliance). CLA from Anti-FIX Batch AXGP-C-0006. Transmission Electron Microscopic Examination of Cell Cultures; July 2013	評価
	3.2.A.2-82	H.3. Drummond, G. (BioReliance). CLA from Anti-FIX Batch AXGP-C-0006. Detection of Retroviral Reverse Transcriptase Activity in Biological Samples; June 2013	評価
	3.2.A.2-83	H.4. Yates, K. (BioReliance). CLA from Anti-FIX Batch AXGP-C-0006. Extended In Vitro Assay (Incorporationg Day 14 Passage) for the Detection of Viral Contaminants in Six Well Plates Using 3 Detector Cell Lines; August 2013	評価
	3.2.A.2-84	H.5. Murdoch, J. (BioReliance). CLA from anti-FIX batch AXGP-C-0006. Test for the Presence of Inapparent Viruses Using Suckling Mice, Adult Mice and Embryonated Eggs; August 2013	評価
	3.2.A.2-85	H.6. Yates, K. (BioReliance). CLA from anti-FIX batch AXGP-C-0006. Test for the Detection of Mycoplasma Species, Including Qualification of the Test Article, in Accordance with European Pharmacopoeia 5.8, Section 2.6.7 Mycoplasmas; June 2013	評価
3.2.A.3 添加剤		該当資料なし	
3.2.R 各極の要求資料		該当資料なし	
3.3 参考文献		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

項目	資料番号	表 題	評価／参考
4.2 薬理試験			
4.2.1 薬理試験			
4.2.1.1 効力を裏付ける試験			
	LCP080101	Functional in vitro characterization of 40K PEG-rFIX including activation by factor XIa and factor VIIa-tissue factor and subsequent inactivation by antithrombin III	評価
	HQSG141101	Functional in vitro characterization of N9-GP, N9 and BeneFIX including activation by FVIIa-TF and FXIa	評価
	KFSQ141101	Characterisation of FIXa activity in FIXa-FVIIIa catalyzed FX activation	評価
	MSGC080301	Comparison of NN LA-N9 and Benefix in TEG in blood from Haemophilia B patients	評価
	ELW130901	Characterising sensitivity of the thrombin generation assay using nonacog beta pegol and N9 with FXIa as the trigger	評価
	ELW130401	Utilising design of experiment to characterise sensitivity of the thrombin generation assay using nonacog beta pegol and N9	評価
	TELM080903	Dose response effect of 40K PEG-rFIX on bleeding in haemophilia B mice compared with BeneFIX	評価
	TELM081202	Duration of action of 40K PEG-rFIX on bleeding in haemophilia B mice compared with BeneFIX	評価
	FLMQ081104	Prolonged effect of 40K PEG-rFIX vs BeneFIX in a FeCl3 induced injury model in F9-KO mice	評価
	MIE120301	Effect of nonacog beta pegol compared to BeneFIX in the knee joint injury model in F9-KO mice	評価
	MIE080701	Pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) study of different human Factor IX preparations in Hemophilia B dogs	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験			
	PKHO090102	Binding of nonacog beta pegol and BeneFIX to endothelial cells	評価
	MTBH071001	Activity of nonacog beta pegol in one-stage clotting assays	評価
	MTBH100202	Activity of pre-activated nonacog beta pegol in one-stage clotting assays	評価

		215063	Nonacog beta pegol (N9-GP) recovery in one-stage FIX clotting assay depends on the aPTT reagent – a mechanistic study	評価
		PKHO141102	Assay performance of nonacog beta pegol in chromogenic assay	評価
4.2.1.3	安全性薬理試験		該当資料なし	
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験		該当資料なし	
4.2.2	薬物動態試験			
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書			
		208446	Validation of quantification of 40K PEG-rFIX activity in cynomolgus plasma using the FIX activity assay	評価
		208414	Validation of 40K PEG-rFIX ELISA in Cynomolgus Citrate Plasma	評価
		208158	Validation of bridging ELISA for detection of antibodies against NN7999 in monkey plasma	評価
		208240	Validation of 40k-rFIX neutralising antibody assay for monkey plasma	評価
		209057	Validation of Long Term Storage Stability for Samples in Cynomolgus Plasma Analysed in the FIX Activity Assay	評価
		211053	Long Term Stability of NNC 0156-0000-0009 and BeneFIX in Rat Citrated Plasma Analysed in the FIX Activity Assay	評価
		209368	Validation of a Bridging ELISA for detection of antibodies against BeneFIX (rFIX) and 40k PEG-rFIX in rat citrate plasma	評価
		213270	Validation of N9-GP in Nude rat, N9-GP LOCI	評価
		209029	Incurred Sample Reproducibility: 40k-N9 A 4-Week Intravenous Administration Toxicity and Safety Pharmacology Study in the Male Cynomolgus Monkey followed by a 5-week Treatment-free Period when using the 40k PEG-rFIX ELISA	評価
		209054	Incurred Sample Reproducibility: 40k-N9 A 4-Week Intravenous Administration Toxicity and Safety Pharmacology Study in the Male Cynomolgus Monkey followed by a 5-week Treatment-free Period	評価
		210068	Validation of Quantification of 40K PEG-rFIX (N9-GP) Activity in Rat	評価
		210069	Validation of Quantification of BeneFIX (rFIX) Activity in Rat	評価
4.2.2.2	吸収			

	LEEH080102	Pharmacokinetics of long-acting FIX (40K PEG-rFIX) and BeneFIX after iv administration in FIX KO mice	評価
	LEEH080502	Pharmacokinetics of BeneFIX and 40K PEG-rFIX after iv administration to minipigs	評価
	213393	Nonclinical Cross-study Pharmacokinetic evaluation of N9-GP	評価
	213395	Nonclinical Cross-study Evaluation of the Pharmacokinetics of [3H]PEG	評価
4.2.2.3 分布			
	210169	[3H]Sia-rFIX-40K-PEG: A study of distribution, by quantitative whole-body autoradiography, following intravenous administration to the haemophilic mouse	評価
	210167	Immunohistochemistry of selected tissue following a single dose of 3H labelled 40K-PEG-rFIX intravenous to haemophilic B mice	評価
	212166	[3H]PEG-N9-GP Polyethyleneglycol (PEG): Tissue Distribution of Radioactivity in the Haemophilic Mouse by Quantitative Whole Body Autoradiography and Qualitative Micro-Autoradiography	評価
	214076	[3H]PEG-N9-GP Polyethyleneglycol (PEG): Tissue Distribution of Radioactivity in the Rat by Quantitative Whole Body Autoradiography and Qualitative Micro Autoradiography	評価
	212213	[3H]NNC 0126-0000-0116, 40 kDA Polyethylene glycol (PEG): Tissue Distribution of Radioactivity in the Rat by Quantitative Whole-Body Autoradiography and Qualitative Microautoradiography	評価
4.2.2.4 代謝			
	214152	[3H]PEG-N9-GP: In vitro partitioning into rat blood cells	評価
	214438	[3H]PEG-N9-GP: Profiling of circulating components in plasma, urine and faeces following a single intravenous administration to FIX KO mice	評価
	214456	[3H]PEG-N9-GP: Metabolite profiling by gel electrophoresis and radiometry of plasma and urine from male haemophilic mice following single intravenous administration	評価
	215080	[3H-PEG]-nonacog beta pegol, metabolite profiling of plasma, urine & faeces from rat (HPLC)	評価
	215081	[3H-PEG]-nonacog beta pegol - metbolite profiling of plasma & urine from rat (GEL electrophoresis)	評価
	215078	[3H-PEG] - metbolite profiling of plasma, urine & Faeces (HPLC)	評価

4.2.2.5	排泄			
		212160	[3H]PEG-N9-GP Polyethyleneglycol (PEG): Pharmacokinetics and Excretion Balance of Radioactivity in the Haemophilic Mouse	評価
		214077	[3H]PEG-N9-GP Polyethyleneglycol (PEG): A study of disposition following intravenous administration to the rat	評価
		213466	[14C]PEG-N9-GP Polyethyleneglycol (PEG): Pharmacokinetics and Excretion Balance of Radioactivity in the Rat, as Determined by Accelerated Mass Spectrometry	評価
		212115	[3H]NNC 0126-0000-0116, 40 kDA Polyethyleneglycol (PEG): A study of disposition following intravenous administration to the rat	評価
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			
		LEEH130101	Comparison of pharmacokinetics of three batches of N9-GP after iv administration to FIX KO mice	評価
4.2.3	毒性試験			
4.2.3.1	単回投与毒性試験			
		210259	Single dose Intravenous (Bolus) Administration Comparison Study in the Rat	評価
		HeBa080802	Cross-reactivity of nonacog beta pegol and BeneFIX with Cynomolgus monkey, rat, rabbit and mouse plasma relative to normal human plasma in a thrombin generation assay	参考資料
4.2.3.2	反復投与毒性試験			
		212143	Pharmacokinetic and Immunogenicity Study in Rowett Nude (Crl:NIH-Foxn1rnu) Rats Following Twice Weekly Intravenous Administration for 6 Weeks	参考資料
		208405	13 Week Intravenous Administration Immunogenicity Study in the Male Cynomolgus Monkey Followed by a 5 Week Treatment-free Period	参考資料
		209200	An immunohistochemical investigation of cynomolgus monkey brain tissues from two intravenous studies with 40K PEG-rFIX	参考資料
		212513	26 Week Toxicity Study by Intravenous Administration to Rowett Nude Rats (Crl:NIH-Foxn1rnu) Followed by a 26 Week Treatment Free Period (GLP)	評価
		214495	Transmission electron microscopic investigation of epithelial choroid plexus cells from Rowett Nude Rats dosed NNC0156-0000-0009 for 26 weeks (JLY0426)	参考資料

		208260	4 Week Intravenous Administration Toxicity and Safety Pharmacology Study in the Male Cynomolgus Monkey Followed by a 5 Week Treatment-free Period	評価
		Memo	Petersen LC. Effect of nonacog beta pegol and BeneFIX on prothrombin time (PT) in normal human plasma and FIX-depleted human plasma	参考
4.2.3.3	遺伝毒性試験			
4.2.3.3.1	*In vitro* 試験		該当資料なし	
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			
		210439	Local Tolerance Study in Rabbits 4 days after perivenous, intravenous and intraarterial injection	評価
4.2.3.7	その他の毒性試験			
4.2.3.7.1	抗原性試験			
		209353	Intravenous (Bolus) Administration Immunogenicity Study in the Rat	評価
4.2.3.7.2	免疫毒性試験		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			
		209294	40K PEG: Exploratory Toxicity Study by Intravenous (bolus) Administration on Alternate Days to Han Wistar Rats for 2 or 6 Weeks	参考
		209215	40K PEG: Toxicity Study by Intravenous (Bolus) Administration to Cynomolgus Monkeys for 2, 6 or 13 Weeks	参考
4.3	参考文献			
		4.3-1	Baumann A, Tuerck D, Prabhu S, Dickmann L, Sims J. Pharmacokinetics, metabolism and distribution of PEGs and PEGylated proteins: quo vadis? Drug Discov Today. 2014;19:1623-1631.	―

4.3-2	Bendele A, Seely J, Richey C, Sennello G, Shopp G. Short communication: renal tubular vacuolation in animals treated with polyethylene-glycol-conjugated proteins. Toxicol Sci. 1998;42(2):152-157.	—
4.3-3	Cai Y, Zhang Z, Fan K, Zhang J, Shen W, Li M. Pharmacokinetics, tissue distribution, excretion, and antiviral activity of pegylated recombinant human consensus interferon-alpha variant in monkeys, rats and guinea pigs. Regul Pept. 2012;173:74-81.	—
4.3-4	Cavagnaro JA. Preclinical evaluation of cancer hazard and risk of biopharmaceuticals. In: Cavagnaro JA, ed. Preclinical safety evaluation of biopharmaceuticals. A science based approach to facilitating cinical trials. New York (NY): John Wiley & Sons. 2008;399-474.	—
4.3-5	Cheung WF, Hamaguchi N, Smith KJ, Stafford DW. The binding of human factor IX to endothelial cells is mediated by residues 3-11. J Biol Chem. 1992;267(29):20529-20531.	—
4.3-6	Cheung WF, van den Born J, Kühn K, Kjelléns L, Hudson BG, Stafford DW. Identification of the endothelial cell binding site for Factor IX. Proc Natl Acad Sci USA. 1996;93:11068-11073.	—
4.3-7	Derek CMPNAN and 40K PSC	—
4.3-8	DEREK for Windows 11.0.0. FVII Peg Linker. Sponsor's Reference No. 209089. Covance. 2009.	—
4.3-9	DeSilva B, Smith W, Weiner R, Kelley M, Smolec J, Lee B, et al. Recommendation for the bioanalytical method validation of ligand-binding assays to support pharmacokinetic assessments of macromolecules. Pharm Res. 2003;20(11):1885-1900.	—
4.3-10	Elliott VL, Edge GT, Phelan MM, Lian LY, Webster R, Finn RF, et al. Evidence for metabolic cleavage of a PEGylated protein in vivo using multiple analytical methodologies. Mol Pharm. 2012;9:1291-1301.	—
4.3-11	EMA. CHMP Safety Working Party's response to the PDCO regarding the use of PEGylated drug products in the paediactric population. EMA_CHMP_SWP_647258_2012. November 2012.	—
4.3-12	EMEA. Cimzia: Assessment report. EMEA_664021_2009.	—
4.3-13	EMEA. BeneFIX: Scientific discussion. 2005.	—
4.3-14	EMEA. Macugen: EPAR - Scientific Discussion. 2006.	—
4.3-15	EMEA. NeupoPEG: EPAR - Scientific Discussion. 2004.	—
4.3-16	EMEA. PEGasys: EPAR - Scientific Discussion. 2005.	—

4.3-17	EMEA. PEGintron: EPAR - Scientific Discussion. 2005.	—
4.3-18	EMEA. Somavert: EPAR - Scientific discussion. 2004.	—
4.3-19	European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on the re-evaluation of butylated hydroxytoluene BHT (E 321) as a food additive. EFSA J 2012;10(3):2588-2631.	—
4.3-20	European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Bioanalytical Method Validation. EMEA_CHMP_192217_2009 Rev. 1 Corr. 2. 21 July 2011.	—
4.3-21	FDA. BeneFIX: Summary of basis for approval. Reference number 96-1048. 1997.	—
4.3-22	FDA. Cimzia: Pharmacology Reviews. BLA 125160_0. 18 April 2008.	—
4.3-23	FDA. Guidance for the Industry. Bioanalytical method validation. US Dept. of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), CDER and CVM. Rockville, MD. May, 2001.	—
4.3-24	FDA. Guidance for the Industry. Genotoxic and carcinogenic impurities in drug substances and products: Recommended approaches. Draft guidance. December 2008.	—
4.3-25	FDA. Guidance for Industry. Immungenicity Assessment for Therapeutic Protein Products. Aug 2014.	—
4.3-26	FDA. Macugen: Pharmacology reviews. Application number 21-756. 17 March 2004.	—
4.3-27	FDA. Neulasta: Pharmacology Reviews. Application number 125031_0. 17 December 2001.	—
4.3-28	FDA. Omontys: Highlights of prescribing information. (Label) Mar 2012.	—
4.3-29	FDA. Omontys: Pharmacology Reviews. Application number: 202799Orig1s000. 27 Feb 2012.	—
4.3-30	FDA. PEGasys: Summary pharmacology_toxicology review of PEGASYS for hepatitis C. RMS BLA 103964. 19 Feb 2001.	—
4.3-31	FDA. PEG-INTRON: Toxicologist's Review. BLA#99-1488. 19 December 2000.	—
4.3-32	FDA. Somavert: Label update 12-Dec-2013, section 13.1 Carcinogenicity, Mutagenicity, impairment of fertility.	—

4.3-33	FDA. Somavert: Pharmacology reviews, Application number 21-106. 27 November 2002.	—
4.3-34	Furie B, Furie BC. The molecular basis of blood coagulation. Cell. 1988;53(4):505-518.	—
4.3-35	Gu JM, Ramsey P, Evans V, Tang L, Apeler H, Leong L, et al. Evaluation of the activated partial thromboplastin time assay for clinical monitoring of PEGylated recombinant factor VIII (BAY 94-9027) for haemophilia A. Haemophilia. 2014;20(4):593-600.	—
4.3-36	Gupta S, Indelicato SR, Jethwa V, Kawabata T, Kelley M, Mire-Sluis AR, et al. Recommendations for the design, optimization, and qualification of cell-based assays used for the detection of neutralizing antibody responses elicited to biological therapeutics. J Immunol Methods. 2007;321(1-2):1-18.	—
4.3-37	Hamidi M, Azadi A, Rafiei P. Pharmacokinetic consequences of pegylation. Drug Deliv. 2006;13(6):399-409.	—
4.3-38	Hubbard AR, Dodt J, Lee T, Mertens K, Seitz R, Srivastatava A, et al. Recommendations on the potency labelling of factor VIII and factor IX concentrates. J Thromb Haemost. 2013;11:988–989.	—
4.3-39	Hultin MB. Studies of factor IX concentrate therapy in hemophilia. Blood. 1983;62(3):677-684.	—
4.3-40	ICH M3(R2). Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals. 11 June 2009.	—
4.3-41	ICH M7. Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk. 23 June 2014.	—
4.3-42	ICH Q3C(R5). Impurities: Guideline on residual solvents. 4 Feb 2011.	—
4.3-43	ICH S6. Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-derived Pharmaceuticals. 16 July 1997.	—
4.3-44	Ivens IA, Bauman A, McDonald TA, Humphries TJ, Michaels LA, Mathew P. PEGylated therapeutic proteins for haemophilia treatment: a review for haemophilia caregivers. Haemophilia. 2013;19:11-20.	—
4.3-45	Ivens IA, Achanzar W, Baumann A, Brandli-Baiocco, Cavagnaro J, Dempster M, et al. PEGylated Biopharmaceuticals: Current Experience and Considerations for Nonclinical Development. Toxicologic Pathology. 2015;43:959-983.	—

4.3-46	Kaminskas LM, Ascher DB, McLeod VM, Herold MJ, Le CP, Sloan EK, et al. PEGylation of interferon alpha2 improves lymphatic exposure after subcutaneous and intravenous administration and improves antitumour efficacy against lymphatic breast cancer metastases. J Control Release. 2013;168:200-208.	—
4.3-47	Karges HE, Funk KA, Ronneberger H. Activity of coagulation and fibrinolysis parameters in animals. Arzneimittelforschung. 1994;44(6):793-797.	—
4.3-48	Kaufman LS, Conover C, Buchbinder A. The occurance of miscroscopic vacuoles in toxicology studies with marketed PEGylated proteins is associated with high doses, high clinical multiples, and accumulation. Poster. PDS 1810.	—
4.3-49	Kurachi K, Davie EW. Isolation and characterization of a cDNA coding for human factor IX. Proc Natl Acad Sci U S A. 1982;79(21):6461-6464.	—
4.3-50	Lamka J, Schiavon O, Laznicek M, Caliceti P, Veronese FM. Distribution of catalase, ribonuclease and superoxide dismutase modified by monomethoxy (polyethylene glycol) into rat central lymph and lymphatic nodes. Physiol Res. 1995;44:307-313.	—
4.3-51	Lanigan RS, Yamarik TA. C. Final report on the safety assessment of PEG-6, -8, and -20 sorbitan beeswax. Int J Toxicol. 2001;20(Suppl 4):27-38.	—
4.3-52	Lefkowitz JB, Monroe DM, Kasper CK, Roberts HR. 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):177-182.	—
4.3-53	Makino Y, Omichi K, Kuraya N, Ogawa H, Nishimura H, Iwanaga S, et al. Structural analysis of N-linked sugar chains of human blood clotting factor IX. J Biochem. 2000;128(2):175-180.	—
4.3-54	Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. J Immunol Methods. 2004;289(1-2):1-16.	—
4.3-55	Monroe M, Hoffmann M, Roberts HR. Platelets and thrombin generation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22:1381-1389.	—
4.3-56	Morrison JP, Sharma AK, Rao D, Pardo ID, Garman RH, Kaufman W, et al. STP 2014 continuous education course #3: fundamentals of translational neuroscience in toxicologic pathology: optimizing the value of animal data for human risk assessment. Toxicol Pathol. 2014;XX:1-8.	—

4.3-57	Nesbitt AM, Stephens S, Chartash EK. Certolizumab pegol: a PEgylated anti-tumour necrosis factor alpha biological agent. In: Veronese FM, ed. PEGylated Protein Drugs: Basic Science and Clinical Applications. Basel: Birkhäuser Verlag. 2009;229-254.	—
4.3-58	OECD - SIDS Initial Assessment Report For SIAM 31. Oxford, United Kingdom, 19-22 October, 2010.	—
4.3-59	Østergaard H, Bjelke JR, Hansen L, Petersen LC, Pedersen A, Elm T, et al. Prolonged half-life and preserved enzymatic properties of factor IX selectively PEGylated on native N-glycans in the activation peptide. Blood. 2011;118(8):2333-2341.	—
4.3-60	Osterud B, Kasper CK, Lavine KK, Prodanos C, Rapaport SI. Purification and properties of an abnormal blood coagulation factor IX (Factor IXBm)_kinetics of its inhibition of factor X activation by faxtor VII and bovine tissue factor. Thrombos Haemostas. 1981;45(1):55-59.	—
4.3-61	Ravanat C, Freund M, Dol F, Cadroy Y, Roussi J, Incardona F, et al. Cross-reactivity of human molecular markers for detection of prethrombotic states in various animal species. Blood Coagul Fibrinolysis. 1995;6:446-455.	—
4.3-62	Redzic ZB, Segal MB. The structure of the choroid plexus and the physiology of the choroid plexus epithelium. Adv Drug Delev Rev. 2004;56(12):1695-1716.	—
4.3-63	Rudmann DG, Alston JT, Hanson JC, Heidel S. High molecular weight polyethylene glycol cellular distribution and PEG-associated cytoplasmic vacuolation is molecular weight dependent and does not require conjugation to proteins. Toxicol Pathol. 2013;41(7):970-983.	—
4.3-64	Russell KE, Olsen EHN, Raymer RA, Merricks EP, Bellinger DA, Read MS, et al. Reduced bleeding events with subcutaneous administration of recombinant human factor IX in immune-tolerant hemophilia B dogs. Blood. 2003;102:4393-4398.	—
4.3-65	Sabatino DE, Nichols TC, Merricks E, Bellinger DA,Herzog RW, Monahan PE. Animal models of hemophilia. Prog Mol Biol Transl Sci. 2012;105:151–209.	—
4.3-66	Sawant SG, Fielden MR, Black KA. Evaluation of genotoxicity testing of FDA approved large molecule therapeutics. Regul Toxicol Pharmacol. 2014;70:87-97.	—
4.3-67	Schaub R, Garzone P, Bouchard P, Rup B, Keith J, Brinkhous K, et al. Preclinical studies of recombinant factor IX. Semin Haemtol. 1998;35(2):28-32.	—
4.3-68	Seaman AJ, Malinow MR. Blood clotting in nonhuman primates. Lab Anim Care. 1968;18(1):80-84.	—

4.3-69	Search for cancer assessment of pegylated factor IX. 1994-Oct 2014.	—
4.3-70	Search for possible carcinogenesis related to FIX products. 1966-2012.	—
4.3-71	Shirota M, Seki T, Tago K, Katoh H, Marumo H, Furuya M, et al. Screening of toxicological properties of 4-methylbenzoic acid by oral administration to rats. J Toxicol Sci. 2008;33(4):431-445.	—
4.3-72	Silicones Environmental, Health and Safety Council. Final Report: Combined repeated dose toxicity study with the reproductive_developmental toxicity screening test for dimethylsilanediol in sprague-dawley rats via oral gavage. 2009, 7 October.	—
4.3-73	Sun J, Hakobyan N, Valentino LA, Feldman BL, Samulski RJ, Monahan PE. Intraarticular factor IX protein or gene replacement protects against development of hemophilic synovitis in the absence of circulating factor IX. Blood. 2008;112(12):4532-4541.	—
4.3-74	US-EPA. Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances. Reregistration eligibility decision (red) for para-tertiary-amylphenol, potassium sodium salt (Case 3016). 2005.	—
4.3-75	Vahle JL, Finch GL, Heidel SM, Hovland DN, Ivens I, Parker S, et al. Carcinogenicity assessment of biotechnology-derived pharmaceuticals: A review of approved molecules and best practice recommendations. Toxicol Pathol. 2010;38:522-553.	—
4.3-76	Valentino LA, Hakobyan N. Histological changes in murine haemophilic synovitis: a quantitative grading system to assess blood-induced synovitis. Haemophilia. 2006;12(6):654-662.	—
4.3-77	van Dieijen DG, Tans G, Rosing J, Hemker HC. The role of phospholipid and factor VIIIa in the activation of bovine factor X. J Biol Chem. 1981;256(7):3433-3442.	—
4.3-78	Viuff D, Barrowcliffe TW, Saugstrup T, Ezban M, Lillicrap D. International comparative field study of N8 evaluating factor VIII assay performance. Haemophilia. 2011;17:695–702.	—
4.3-79	Webster R, Didier E, Harris P, Siegel N, Stadler J, Tilbury L, et al. PEGylated proteins: evaluation of their safety in the absence of definitive metabolism studies. Drug Metab Dispos. 2007;35:9-16.	—
4.3-80	Webster R, Elliott V, Park BK, Walker D, Hankin M, Taupin P. PEG and PEG conjugates toxicity: towards an understanding of the toxicity of PEG and its relevance to PEGylated biologicals. In: Veronese FM, editor. PEGylated protein drugs: basic science and clinical applications. Berlin: Birkhäuser; 2009;127-146.	—

4.3-81	Williams L. Reverse mutation in four histidine-requiring strains of salmonella typhimurium and two tryptophan-requiring strains of escherichia coli using a treat and plate methodology. Covance Laboratories Ltd. GLP study no.665_934. Novo Nordisk reference number 207397. 2008.	–
4.3-82	Woodburn KW, Fong K-L, Wilson SD, Sloneker S, Strzemienski P, Solon E, et al. Peginesatide clearance, distribution, metabolism, and excretion in monkeys following intravenous administration. Drug Metab Dispos. 2013;41:774-784.	–
4.3-83	World Health Organisation (WHO) (1996): 833. Butylated hydroxytoluene. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants in food. Prepared by the forty-fourth meeting of the Joint FAO_WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series 35.	–
4.3-84	Yamaoka T, Tabata Y, Ikada Y. Distribution and tissue uptake of poly(ethylene glycol) with different molecular weights after intravenous administration to mice. J Pharm Sci. 1994;83:601-606.	–
4.3-85	Zou Y, Bateman TJ, Adreani C, Shen X, Cunningham PK, Wang B, et al. Lymphatic absorption, metabolism, and excretion of a therapeutic peptide in dogs and rats. Drug Metab Dispos. 2013;41:2206-2214.	–
4.3-86	Kliegman, R., & Nelson, W. E. 1. (2011). Nelson textbook of pediatrics (19th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders – page 1698.	–

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

項目		資料番号	表 題	評価／参考
5.2	全臨床試験一覧表		臨床試験一覧表	－
5.3	試験報告書及び関連情報			
5.3.1	生物薬剤学試験報告書			
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書		該当なし	
5.3.1.2	比較BA 試験及び生物学的同等性（B		該当なし	
5.3.1.3	In Vitro - In Vivo の関連を検討した試験報告			
		5.3.1.3-1	Assay comparison Comparison of N9-GP ELISA, FIX clotting assay and chromogenic assay	参考
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書			
		5.3.1.4-1	Study Report 212225 Qualification of an ImmunoCAP Tryptase assay for measurement of total Tryptase in human serum/plasma	参考
		5.3.1.4-2	Study Report 210374 Incurred Sample Reproducibility of N9-GP Antigen in Samples from ‘A Multi-Centre, Multi-National, Open-Label, Dose Escalation Trial Evaluating Safety and Pharmacokinetics of Ascending Intravenous Doses of 40K Pegylated Recombinant FIX in Non-Bleeding Patients with Haemophilia B’ using ELISA	参考
		5.3.1.4-3	Study Report 211062 Validation of a FIX and N9-GP IgE ImmunoCAP assay	参考
		5.3.1.4-4	Study Report 209259 Validation of a bridging ELISA for the detection of antibodies against 40K-rFIX in human plasma	参考
		5.3.1.4-5	Study Report 213111 Recalculation of NF in a supplementary validation of N9-GP bridging ELISA for detection of anti-N9-GP antibodies in human plasma samples	参考
		5.3.1.4-6	Study Report 213240 Supplementary validation for detection of anti-PEG antibodies in human citrate plasma in the N9-GP bridging ELISA	参考
		5.3.1.4-7	Study Report 209273 Validation of a Bethesda assay for the detection of neutralizing antibodies against FIX in human deficient plasma	参考
		5.3.1.4-8	Study Report 209091 Validation of ELISA measuring anti-CHO antibodies in human plasma	参考

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考
	5.3.1.4-9	Study Report 209128 Validation of ELISA measuring anti-murine IgG antibodies in human plasma	参考
	5.3.1.4-10	Study Report 211144 Partial Validation of Quantification of N9-GP Antigen in Human Citrate Plasma using ELISA	参考
	5.3.1.4-11	Study Report 211024 Validation of the Factor IX One Stage Clot Nijmegen Bethesda Assay for Measurement of Factor IX Inhibitors on the Siemens BCS XP Analyzer	参考
	5.3.1.4-12	Study Report 211024-Heat Validation of Heat Inactivation of FIX Nijmegen Bethesda Samples for Measurement of Factor IX Inhibitors in the Novo Nordisk FIX Nijmegen Bethesda Assay	参考
	5.3.1.4-13	Study Report 212257 Validation of Chromogenic Assay for Determination of FIX Activity in Human 3.2% Citrate Plasma	参考
	5.3.1.4-14	Study Report 209195 Validation of NN7999 FIX One Stage Clot Assay on the Siemens BCS XP Analyzer	参考
	5.3.1.4-15	Study Report 209196 Validation of BeneFIX One Stage Clot Assay on the Siemens BCS XP Analyzer	参考
	5.3.1.4-16	Study Report 209197 Validation of Plasma Derived FIX One Stage Clot Assay on the Siemens BCS XP Analyzer	参考
	5.3.1.4-17	Study Report 209409 Validation of Quantification of N9-GP Antigen in Human Citrate Plasma using ELISA	参考
	5.3.1.4-18	Study Report 210475 Validation of the Factor IX One Stage Clot Assay Calibrated With NN7999 Reference Standard for Measurement of NN7999 in Patient Plasma Using SynthAFax aPTT on the Siemens BCS XP Analyzer	参考
	5.3.1.4-19	Study Report 211306 Validation of Long Term Stability in ELISA for Determination of NNC0156-0000-0009 in Human 3.2% Citrate Plasma	参考
	5.3.1.4-20	Study Report 213181 Validation of the Factor IX One-Stage Clot Assay Calibrated With Pooled Normal Plasma for the Measurement of N9-GP in Patient Plasma Using HemosIL SynthAFax on the Siemens BCS XP Analyzer	参考

項目		資料番号	表 題	評価 ／参考
		5.3.1.4-21	Study Report 215296 Incurred Sample Reproducibility of FIX one-stage-clotting activity in samples from 'A Multi-Centre, Multi-National, Open-Label, Dose Escalation Trial Evaluating Safety and Pharmacokinetics of Ascending Intravenous Doses of N9-GP', NN7999-3639	参考
		5.3.1.4-22	Study Report 213041 Incurred Sample Reproducibility of N9-GP antigen in samples from: A Multi-centre, Single-blind Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics of NNC 0156-0000-0009 when used for Treatment and Prophylaxis of Bleeding E	参考
		5.3.1.4-23	Feasibility Comparison of aPTT Reagents in FIX Clotting Assay	参考
		5.3.1.4-24	215177 Qualification of selected one-stage aPTT assays and chromogenic assays for the post-administration monitoring of nonacog beta pegol	参考
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		該当なし	
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書		該当なし	
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書		該当なし	
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書		該当なし	
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		該当なし	
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	Study Report NN7999-3639 A Multi-Centre, Multi-National, Open-Label, Dose Escalation Trial Evaluating Safety and Pharmacokinetics of Ascending Intravenous Doses of 40K Pegylated Recombinant FIX in Non-Bleeding Patients with Haemophilia B	評価
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書		該当なし	
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書		該当なし	
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書		該当なし	
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書		該当なし	
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD 試験報告書		該当なし	
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD 試験報告書		該当なし	
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書			

項目		資料番号	表 題	評価 ／参考
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書		該当なし	
5.3.5.2	非対照試験報告書			
		5.3.5.2-1	Study Report NN7999-3747 A Multi-centre, Single-blind Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC-0156-0000-0009 when used for Treatment and Prophylaxis of Bleeding Episodes in Patients with Haemophilia B	評価
		5.3.5.2-2	Study Report PRO-NN7999-3747 Statistical analysis of PRO and HE data from N9-GP phase III trial in haemophilia B	評価
		5.3.5.2-3	Study Report NN7999-3773 An Open-label, Multi-centre, Un-controlled trial to Assess Efficacy and Safety of NNC-0156-0000-0009 during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia B	評価
		5.3.5.2-4	Study Report NN7999-3774 Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156-0000-0009 in Previously Treated Children with Haemophilia B	評価
		5.3.5.2-5	Study Report PRO-NN7999-3774 Statistical analysis of PRO data from paradigm™5 trial of N9-GP in haemophilia B	評価
		5.3.5.2-6	Study Report NN7999-3774-EXT Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156-0000-0009 in Previously Treated Children with Haemophilia B - Ongoing	参考
		5.3.5.2-7	Study Report NN7999-3775 Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 after Long-Term Exposure in Patients with Haemophilia B	評価
		5.3.5.2-8	Study Report PRO-NN7999-3775 Statistical analysis of PRO data from paradigm™4 trial of N9-GP in haemophilia B	評価
		5.3.5.2-9	Study Report NN7999-3895 Safety and Efficacy of nonacog beta pegol (N9-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia B - Ongoing	参考
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	Patient Reported Outcome (PRO) Summary of patient reported outcomes	参考
		5.3.5.3-2	Immunogenicity Report Integrated Summary of Immunogenicity	参考

項目		資料番号	表 題	評価 ／参考
		5.3.5.3-3	Immunogenicity Reportに関する注釈	参考
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書		該当なし	
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書		該当なし	
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録			
		5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	－
5.4	参考文献			
		5.4-1	Ahlberg A. Haemophilia in Sweden. VII. Incidence, treatment and prophylaxis of arthropathy and other musculo-skeletal manifestations of haemophilia A and B. Acta Orthop Scand 1965;Suppl-132.	－
		5.4-2	Ahnstrom J, Berntorp E, Lindvall K, Bjorkman S. A 6-year follow-up of dosing, coagulation factor levels and bleedings in relation to joint status in the prophylactic treatment of haemophilia. Haemophilia 2004; 10(6):689-697	－
		5.4-3	Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. J Intern Med 1994; 236(4):391-399	－
		5.4-4	Apte SJ, Morfini M, Ramanan V. Use of IB1001, a new investigational recombinant factor IX, in patients with hemophilia B undergoing major surgical procedures. Paper Presented at: European Association for Haemophilia and Allied Disorders; February 22-24, 2012; Rome, Italy	－
		5.4-5	Arun B, Kessler CM. Clinical manifestations and therapy of the hemophiliac. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN, ed. Hemostasis and Thrombosis, 4th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 815-24.	－
		5.4-6	BeneFIX (prescribing information). Philadelphia, PA: Wyeth Pharmaceuticals Inc; Revised March 2012. Available at: http://dailymed nlm nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=85faa5bc-cee5-4ef1-8d80-bdbcb7eba1e4.	－
		5.4-7	Berntorp E. Methods of hemophilia care delivery - regular prophylaxis versus episodic treatment. Haemophilia 1995; 1(Suppl 1):3-7	－
		5.4-8	Biogen Idec Inc. ALPROLIX™ [prescribing information]. Cambridge, MA: Biogen Idec Inc; 2015. Available at: http://www fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM391049.pdf.	－
		5.4-9	Bjorkman S. Comparative pharmacokinetics of factor VIII and recombinant factor IX: for which coagulation factors should half-life change with age? Haemophilia 2013; 19(6):882-886.	－
		5.4-10	Bjorkman S. Prophylactic dosing of factor VIII and factor IX from a clinical pharmacokinetic perspective. Haemophilia 2003; 9(SUPPL. 1):101-110.	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	5.4-11	Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2014; 12(11):1935-1939.	－
	5.4-12	Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD et al. The rare coagulation disorders--review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Haemophilia 2004; 10(5):593-628.	－
	5.4-13	Bowyer A, Hillarp A, Persson M, Ezban M, Persson P, Kitchen S. The laboratory measurement of a glycopegylated recombinant FIX, N9-GP: a two centre study. Abstracts of the 60th Annual Meeting of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis June 23-26, 2014. 32-33.	－
	5.4-14	Carcao M, Zak M, Abdul Karim F, Hanabusa H, Kearney S, Lu MY, et al. Nonacog beta pegol in previously treated children with hemophilia B: results from an international open-label phase 3 trial. J Thromb Haemost. 2016;14(8):1521-9.	－
	5.4-15	Chitlur M, Warrier I, Rajpurkar M, Lusher JM. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). Haemophilia 2009; 15(5):1027-1031.	－
	5.4-16	Chowdary P, Kearney S, Regnault A, Hoxer CS, Yee DL. Improvement in health-related quality of life in patients with haemophilia B treated with nonacog beta pegol, a new extended half-life recombinant FIX product. Haemophilia [Internet]. 2016 [cited 26 Aug 2016];22(4):e267-74. Available from: Pubmed.	－
	5.4-17	Collins PW, Møss J, Knobe K, Groth A, Colberg T, Watson E. Population pharmacokinetic modeling for dose setting of nonacog beta pegol (N9-GP), a glycoPEGylated recombinant factor IX. J Thromb Haemost 2012; 10(11):2305-2312.	－
	5.4-18	Collins PW, Young G, Knobe K, Karim FA, Angchaisuksiri P, Banner C, et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. Blood. 2014;124(26):3880-6	－
	5.4-19	den Uijl IE, Fischer K, van der Bom JG, Grobbee DE, Rosendaal FR, Plug I. Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. Haemophilia 2011; 17(1):41-44.	－
	5.4-20	den Uijl IE, Mauser Bunschoten EP, Roosendaal G, Schutgens RE, Biesma DH, Grobbee DE et al. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? Haemophilia 2011; 17(6):849-853.	－
	5.4-21	DiMichele D. Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. Br J Haematol 2007; 138(3):305-315.	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	5.4-22	Escobar MA, Tehranchi R, Karim FA, Caliskan U, Chowdary P, Colberg T, et al. Low-factor consumption for major surgery in haemophilia B with long-acting recombinant glycoPEGylated factor IX. Haemophilia [Internet]. 2016 [cited 26 Aug 2016]. Available from: Pubmed.	－
	5.4-23	Forsyth AL et al. Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO) Study: survey methodology and population demographics. Haemophilia 2014; 20:44–51	－
	5.4-24	Franchini M, Mannucci PM. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. Orphanet J Rare Dis 2012; 7:24.	－
	5.4-25	Friedman R, Homering M, Holberg G, Berkowitz SD. Allogeneic blood transfusions and postoperative infections after total hip or knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 2014; 96(4):272-278.	－
	5.4-26	Giannelli F, Green PM, Sommer SS, Poon M, Ludwig M, Schwaab R et al. Haemophilia B: database of point mutations and short additions and deletions--eighth edition. Nucleic Acids Res 1998; 26(1):265-268	－
	5.4-27	Gray E, Pickering W, Hockley J, Rigsby P, Weinstein M, Terao E et al. Collaborative study for the establishment of replacement batches for human coagulation factor IX concentrate reference standards. Pharmeuropa bio/the Biological Standardisation Programme, EDQM 2008; 2008(1):19-30.	－
	5.4-28	Green PM, Montandon AJ, Ljung R, Bentley DR, Nilsson IM, Kling S et al. Haemophilia B mutations in a complete Swedish population sample: a test of new strategy for the genetic counselling of diseases with high mutational heterogeneity. Br J Haematol 1991; 78(3):390-397.	－
	5.4-29	Guilleminault L, Rigal E, Carré C, Hoarau C. Positive skin test to pegylated drug in a patient with anaphylaxis to polyethylene glycol. Revue Française d'Allergologie 2012; 52(1):45-47.	－
	5.4-30	High KA. Factor IX: molecular structure, epitopes, and mutations associated with inhibitor formation. Adv Exp Med Biol 1995; 386:79-86.	－
	5.4-31	Hubbard AR, Dodt J, Lee T, Mertens K, Seitz R, Srivastava A et al. Recommendations on the potency labelling of factor VIII and factor IX concentrates. J Thromb Haemost 2013; 11(5):988-989.	－
	5.4-32	Kling S, Ljung R, Sjorin E, Montandon J, Green P, Giannelli F et al. Origin of mutation in sporadic cases of haemophilia-B. Eur J Haematol 1992; 48(3):142-145.	－
	5.4-33	Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Funk M, Schmidt H, Kornhuber B. When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start?--The German experience. Haemophilia 1998; 4(4):413-417.	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	5.4-34	Lambert T, Recht M, Valentino LA, Powell JS, Udata C, Sullivan ST et al. Reformulated BeneFix: efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia B. Haemophilia 2007; 13(3):233-243.	－
	5.4-35	Lee M, Morfini M, Schulman S, Ingerslev J. Scientific and Standardization Committee Communication. The Design and Analysis of Pharmacokinetic Studies of Coagulation Factors. 21 Mar 2001. ISTH website.	－
	5.4-36	Liesner RJ, Khair K, Hann IM. The impact of prophyactic treatment on children with severe haemophilia. Br J Haematol 1996; 92(4):973-978.	－
	5.4-37	Ljung RC, Sjorin E. Origin of mutation in sporadic cases of haemophilia A. Br J Haematol 1999; 106(4):870-874.	－
	5.4-38	Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients--a long-term follow-up. J Intern Med 1997; 241(5):395-400.	－
	5.4-39	Makris M, Fischer K, and Gilman E.A. European Haemophilia Safety Surveillance System EUHASS, Annual Report 3. 13-Jun-2012.	－
	5.4-40	Martinowitz U, Lissitchkov T, Lubetsky A, Jotov G, Barazani-Brutman T, Voigt C et al. Results of a phase I/II open-label, safety and efficacy trial of coagulation factor IX (recombinant), albumin fusion protein in haemophilia B patients. Haemophilia 2015.	－
	5.4-41	MASAC Recommendations, National Hemophilia Foundation. National Hemophilia Foundation and Medical and Scientific Advisory Council (MASAC). Masac statement regarding use of various clotting factor assays to monitor factor replacement therapy. MASAC document #228. 5 Jun 2014.	－
	5.4-42	Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. J Immunol Methods 2004; 289(1-2):1-16.	－
	5.4-43	Montandon AJ, Green PM, Bentley DR, Ljung R, Kling S, Nilsson IM et al. Direct estimate of the haemophilia B (factor IX deficiency) mutation rate and of the ratio of the sex-specific mutation rates in Sweden. Hum Genet 1992; 89(3):319-322.	－
	5.4-44	Negrier C, Knobe K, Tiede A, Giangrande P, Møss J. Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. Blood 2011; 118(10):2695-2701.	－
	5.4-45	Negrier C, Young G, Abdul Karim F, Collins PW, Hanabusa H, Colberg T, et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX (nonacog beta pegol) in haemophilia B: assessment of target joints in multinational phase 3 clinical trials. Haemophilia. 2016;22(4):507-13.	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	5.4-46	Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. J Intern Med 1992; 232(1):25-32.	－
	5.4-47	Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. Blood 2015; 125(13):2038-2044.	－
	5.4-48	Petrini P. What factors should influence the dosage and interval of prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A and B? Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2001; 7(1):99-102.	－
	5.4-49	Pfizer Announces Positive Top-Line Results From Phase 3 Study Of NONACOG ALFA (BeneFIX®) Once-Weekly Prophylaxis For Hemophilia B, Once-Weekly Prophylaxis Treatment with BeneFIX® Significantly Reduced Annualized Bleeding Rate Compared to On-Demand Treatment http://press.pfizer.com/press-release/pfizer-announces-positive-top-line-results-phase-3-study-nonacog-alfa-benefix-once-wee. 16 July 2014	－
	5.4-50	Poon MC, Lillicrap D, Hensman C, Card R, Scully MF. Recombinant factor IX recovery and inhibitor safety: a Canadian post-licensure surveillance study. Thromb Haemost 2002; 87(3):431-435.	－
	5.4-51	Poon MC. Pharmacokinetics of factors IX, recombinant human activated factor VII and factor XIII. Haemophilia 2006; 12:61-69.	－
	5.4-52	Powell JS, Apte S, Chambost H, Hermans C, Jackson S, Josephson NC et al. Long-acting recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for perioperative management of subjects with haemophilia B in the phase 3 B-LONG study. Br J Haematol 2015; 168(1):124-134.	－
	5.4-53	Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. N Engl J Med 2013; 369(24):2313-2323.	－
	5.4-54	Prasad N, Padmanabhan V, Mullaji A. Blood loss in total knee arthroplasty: an analysis of risk factors. Int Orthop 2007; 31(1):39-44.	－
	5.4-55	Ragni MV, Pasi KJ, White GC, Giangrande PL, Courter SG, Tubridy KL. Use of recombinant factor IX in subjects with haemophilia B undergoing surgery. Haemophilia 2002; 8(2):91-97.	－
	5.4-56	Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, Musso R, Janco R, Neuman WR. 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):494-499.	－
	5.4-57	RIXUBIS [prescribing information]. Westlake Village, CA: Baxter Healthcare Corporation; 2013. Available at: http://www fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM358875.pdf.	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	5.4-58	Roth DA, Kessler CM, Pasi KJ, Rup B, Courter SG, Tubridy KL. 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.	－
	5.4-59	Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, Branum A et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. Ann Emerg Med 2006; 47(4):373-380.	－
	5.4-60	Scientific and Standardization Committee of ISTH. The Design and Analysis of Pharmacokinetic Studies of Coagulation Factors. Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH Manuscript. 2001.	－
	5.4-61	Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal 2008; 48(5):1267-1281.	－
	5.4-62	Shapiro AD, Korth-Bradley J, Poon MC. Use of pharmacokinetics in the coagulation factor treatment of patients with haemophilia. Haemophilia 2005; 11(6):571-582.	－
	5.4-63	Skinner MW. WFH: closing the global gap--achieving optimal care. Haemophilia 2012; 18 Suppl 4:1-12.	－
	5.4-64	Soucie M., Monahan PE,Mazepa M,Kulkarni R,Konkle BA and on behalf of U.S.Hemophilia Treatment Center Network. Relations between factor activity level and joint bleeding in a large cohort of males with mild and moderate hemophilia in the United States. JTH 2015; 13 (Suppl. 2): 157.	－
	5.4-65	Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2013; 19(1):e1-47.	－
	5.4-66	Tiede A, Abdul-Karim F, Carcao M, Persson P, Clausen WH, Kearney S, et al. Pharmacokinetics of a novel extended half-life glycoPEGylated factor IX, nonacog beta pegol (N9-GP) in previously treated patients with haemophilia B: results from two phase 3 clinical trials. Haemophilia. 2017.	－
	5.4-67	Uprichard J, Adamidou D, Goddard NJ, Mann HA, Yee TT. Factor IX replacement to cover total knee replacement surgery in haemophilia B: a single-centre experience, 2000-2010. Haemophilia 2012; 18(1):46-49.	－
	5.4-68	Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den BM, Mauser-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. Thromb Haemost 1995; 73(2):247-251.	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	5.4-69	Verghese P, Darrow S, Kurth MH, Reed RC, Kim Y, Kearney S. Successful management of factor IX inhibitor-associated nephrotic syndrome in a hemophilia B patient. Pediatr Nephrol 2013; 28(5):823-826.	－
	5.4-70	Viuff D, Barrowcliffe T, Saugstrup T, Ezban M, Lillicrap D. International comparative field study of N8 evaluating factor VIII assay performance. Haemophilia 2011; 17(4):695-702.	－
	5.4-71	Verhoef JJ, Carpenter JF, Anchordoquy TJ, Schellekens H. Potential induction of anti-PEG antibodies and complement activation toward PEGylated therapeutics. Drug Discov Today 2014; 19(12):1945-1952.	－
	5.4-72	Walmsley PJ, Kelly MB, Hill RM, Brenkel I. A prospective, randomised, controlled trial of the use of drains in total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Br 2005; 87(10):1397-1401.	－
	5.4-73	Warrier I, Lusher JM. Development of anaphylactic shock in haemophilia B patients with inhibitors. Blood Coagul Fibrinolysis 1998; 9 Suppl 1:S125-S128.	－
	5.4-74	Warrier I. Inhibitors in hemophilia B. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, editors. Textbook of Hemophilia. Blackwell Publishing, 2005: 97-100.	－
	5.4-75	Warrier I. Management of haemophilia B patients with inhibitors and anaphylaxis. Haemophilia 1998; 4(4):574-576.	－
	5.4-76	Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O, Mamonov V, Ghandehari H, Chapman M 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):651-658.	－
	5.4-77	Windyga J, Solano Trujillo MH, Hafeman AE. BAX326 (RIXUBIS): a novel recombinant factor IX for the control and prevention of bleeding episodes in adults and children with hemophilia B. Ther Adv Hematol 2014; 5(5):168-180.	－
	5.4-78	瀧正志：血液凝固異常症全国調査．平成27年度報告書．財団法人エイズ予防財団．2015	－
	5.4-79	福井　弘、田中一郎．血友病の疫学．藤巻道男、長尾大（編集）、血友病の診療、血液製剤調査機構、東京：宇宙堂八木書店、1993: 7-16.	－