

審議結果報告書

平成 26 年 6 月 26 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] オルプロリクス静注用250、同静注用500、同静注用1000、
同静注用2000、同静注用3000
[一 般 名] エフトレノナコグ アルファ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 9 月 4 日

[審議結果]

平成 26 年 6 月 26 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前
36	18・19	ベネフィクスで報告されている成績（80.9～81.1%及び 92.5～92.7 %（ <i>Blood</i> 98:3600-3606, 2001、 <i>Haemophilia</i> 13:233-243, 2007)）と同程度であった。	ベネフィクスで報告されている成績（80.9～81.1%及び 92.5～92.7 %（ <i>Blood</i> 98:3600-3606, 2001、 <i>Haemophilia</i> 13:233-243, 2007)）と同程度であった。

（下線部追記）

審査報告書

平成 26 年 6 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	オルプロリクス静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、同静注用 3000
[一 般 名]	エフトレノナコグ アルファ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 9 月 4 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にエフトレノナコグ アルファ（遺伝子組換え）250 国際単位、同 500 国際単位、同 1000 国際単位、同 2000 国際単位、同 3000 国際単位を含有する用時溶解して用いる注射剤
[申請区分]	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本 質]	<p>エフトレノナコグ アルファは、遺伝子組換え Fc-ヒト血液凝固第 IX 因子（FIX）融合糖タンパク質（分子量：約 109,000）であり、642 個のアミノ酸残基からなる A 鎖、及び 227 個のアミノ酸残基からなる B 鎖で構成される。A 鎖の 1～415 番目のアミノ酸は FIX に相当し、A 鎖の 416～642 番目のアミノ酸及び B 鎖はヒト IgG1 の Fc ドメインに相当する。エフトレノナコグ アルファは、ヒト胎児由来腎細胞株により産生される。</p> <p>Eftrenonacog Alfa is a recombinant Fc-human blood coagulation factor IX (FIX) fusion glycoprotein (molecular weight: ca. 109,000) composed of an A-chain consisting of 642 amino acid residues and a B-chain consisting of 227 amino acid residues. Amino acids at positions 1–415 of the A-chain correspond to FIX, and amino acids at positions 416–642 of the A-chain and the B-chain correspond to Fc domain of human IgG1. Eftrenonacog Alfa is produced in a human embryonic kidney cell line.</p>
[構 造]	別紙のとおり
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	ワクチン等審査部

別紙

アミノ酸配列：

A 鎖

YNSGKLEEFV QGNLERECME EKCSFEEARE VFENTERTTE FWKQYVDGDQ
CESNPCLNGG SCKDDINSYE CWCPFGFEGK NCEL DVTCNI KNGRCEQFCK
NSADNKVVCS CTEGYRLAEN QKSCEPAVPF PCGRVSVSQT SKLTRAETVF
PDVDYVNSTE AETILDNITQ STQSFNDFTR VVGGEDAKPG QFPWQVVLNG
KVDAFCGGSI VNEKWI VTAA HCVETGVKIT VVAGEHNIEE TEHTEQKRNV
IRIIPHNYN AAINKYNHDI ALLELDEPLV LNSYVTPICI ADKEYTNIFL
KFGSGYVSGW GRV FHKGRSA LVLQYLRVPL VDRATCLRST KFTIYNNMFC
AGFHEGGRDS CQGDSSGGPHV TEVEGTSFLT GIISWGEECA MKGKYGIYTK
VSRVYVNIKE KTKLTDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR
TPEVTCVVVD VS HEDPEVKF N WYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV
LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKQPRE PQVYTLPPSR
DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYK TTP PVLDS DGSFF
LYSKLTVDKS RWQQGNVFS C SVMHEALHNH Y TQKSLSLSP GK

B 鎖

DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED
PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK
CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK
GFYPSDIAVE WESNGQPENN YK TTPVLD S DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG
NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK

鎖内ジスルフィド結合：実線

鎖間ジスルフィド結合：A 鎖 Cys⁴²¹– B 鎖 Cys⁶、A 鎖 Cys⁴²⁴– B 鎖 Cys⁹

A 鎖

部分的γ-カルボキシ化：Glu⁷、Glu⁸、Glu¹⁵、Glu¹⁷、Glu²⁰、Glu²¹、Glu²⁶、Glu²⁷、Glu³⁰、
Glu³³、Glu³⁶、Glu⁴⁰

部分的β-ヒドロキシ化：Asp⁶⁴

部分的硫酸化：Tyr¹⁵⁵

部分的リン酸化：Ser¹⁵⁸

糖鎖結合：Ser⁵³、Ser⁶¹、Asn¹⁵⁷、Asn¹⁶⁷、Asn⁴⁹²

部分的糖鎖結合：Thr¹⁵⁹、Thr¹⁶⁹

部分的プロセシング：Lys⁶⁴²

B 鎖

糖鎖結合 : Asn⁷⁷

部分的プロセッシング : Lys²²⁷

主な糖鎖の推定構造 :

A 鎖 Ser⁵³

Xyl-Xyl-Glc

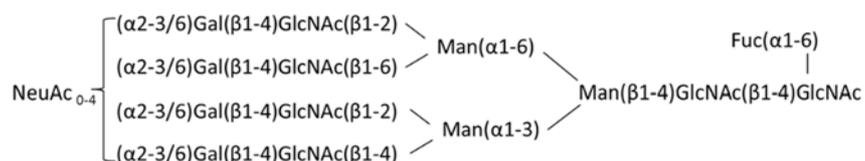
A 鎖 Ser⁶¹

(NeuAc-Gal-GlcNAc)_{0,1}-Fuc

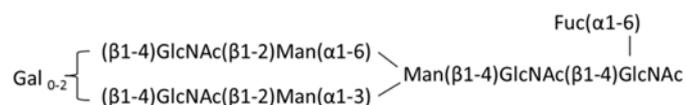
A 鎖 Thr¹⁵⁹、Thr¹⁶⁹

(SO₃)_{0,1}NeuAc_{1,2}Hex_{1,2}HexNAc_{1,2}

A 鎖 Asn¹⁵⁷、Asn¹⁶⁷



A 鎖 Asn⁴⁹²、B 鎖 Asn⁷⁷



Xyl : キシロース、Glc : グルコース、NeuAc : *N*-アセチルノイラミン酸、Gal : ガラクトース、GlcNAc : *N*-アセチルグルコサミン、Fuc : フコース、Hex : ヘキソース、HexNAc : *N*-アセチルヘキソサミン、Man : マンノース

分子式 : C₄₃₃₀H₆₆₄₈N₁₁₆₄O₁₃₃₁S₄₁ (タンパク質部分)

分子量 : 約 109,000

審査結果

平成 26 年 6 月 5 日

[販 売 名] オルプロリクス静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、
同静注用 3000

[一 般 名] エフトレノナコグ アルファ（遺伝子組換え）

[申 請 者 名] バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社

[申請年月日] 平成 25 年 9 月 4 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、使用実態下における安全性については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

[用法・用量] 本剤を添付の溶解液全量で溶解し、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。

審査報告 (1)

平成 26 年 3 月 28 日

I. 申請品目

[販 売 名]	オルプロリクス静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、同静注用 3000 (アルプロリクス静注用 250、他 4 品目 (申請時) から変更)
[一 般 名]	エフトレノナコグ アルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 9 月 4 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にエフトレノナコグ アルファ (遺伝子組換え) 250 国際単位、同 500 国際単位、同 1000 国際単位、同 2000 国際単位、同 3000 国際単位を含有する用時溶解して用いる注射剤
[申請時効能・効果]	血友病 B (先天性血液凝固第 IX 因子欠乏症) 患者における出血傾向の抑制
[申請時用法・用量]	本薬は製剤に添付された溶解液を全量用いて溶解し、数分かけて緩徐に静脈内に注射する。

1. 定期補充療法

通常、初回用量及び投与間隔は以下のいずれかとするが、患者の状態及び臨床効果に合わせて適宜調整できる。

- ・ 1 回 50 国際単位/kg を 1 週毎に投与する。
- ・ 1 回 100 国際単位/kg を 10～14 日毎に投与する。

2. 急性出血の補充療法

通常、軽度～中等度の急性出血に対する初回用量は 30～60 国際単位/kg、重度の急性出血に対する初回用量は 100 国際単位/kg とするが、患者の状態に合わせて適宜調整できる。また、次回以降の用量及び投与間隔は、患者の状態及び臨床効果を考慮して適宜調整する。

3. 周術期の補充療法

通常、小手術に対する初回用量は 50～80 国際単位/kg、大手術に対する初回用量は 100 国際単位/kg とするが、患者の状態に合わせて適宜調整できる。また、次回以降の用量及び投与間隔は、患者の状態及び臨床効果を考慮して適宜調整する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

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

現在、本邦では、FIX 製剤として、人血漿由来 FIX 製剤（クリスマシン®M 静注用（一般社団法人日本血液製剤機構）、ノバクト®M 注射用（一般財団法人化学及血清療法研究所））、人血漿由来 FIX 複合体製剤（PPSB®-HT 静注用（日本製薬株式会社））、遺伝子組換え FIX 製剤（ベネフィクス®静注用（ファイザー株式会社））が承認されている。

エフトレノナコグ アルファ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、米国 Syntonix 社（現 米国 Biogen Idec 社）が開発した、遺伝子組換え FIX とヒト免疫グロブリン G（以下、「IgG」）の Fc 領域の融合タンパク質である。IgG の Fc 領域は、新生児型 Fc 受容体（FcRn）と結合することにより、IgG をリソソームによるタンパク質分解から保護し、循環血液中での IgG の消失半減期を延長させる働きを担っている。本薬は、既存の FIX 製剤よりも血漿中消失半減期を延長させ、投与回数を減少させることを企図して開発が行われた。

本薬の開発は、海外において 年 月 から血友病 B 患者を対象とした第 I / II 相試験（SYN-FIXFc-0007-01 試験）が開始され 年 月 から本邦を含む海外 17 か国が参加する血友病 B 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（998HB102 試験）が開始された。

米国では 2012 年 12 月、カナダでは 2013 年 3 月、オーストラリアでは 2013 年 5 月、 年 月 には承認申請が行われており、2014 年 3 月現在、米国及びカナダにおいて承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬は、有効成分であるエフトレノナコグ アルファ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）に緩衝剤の L-ヒスチジン及び安定剤のポリソルベート 20 を添加し調製される。本薬は、血液凝固第 IX 因子（以下、「FIX」）とヒト免疫グロブリン G（以下、「IgG」）の Fc 領域の融合タンパク質であり、FIXFc 一本鎖（A 鎖）と、Fc 一本鎖（B 鎖）で構成される。

1) 細胞基材の調製及び管理

① MCB 及び WCB の調製

FIX 遺伝子（Thr148 変異型）及び 遺伝子がヒト肝細胞 mRNA から RT-PCR により調製され、IgG の Fc 領域遺伝子が から PCR により調製された。調製された各々の遺伝子は、組み換え技術によりベクターに挿入され、①FIX 遺伝子及び Fc 領域遺伝子が導入された遺伝子発現構成体、②Fc 領域遺伝子が導入された遺伝子発現構成体、並びに③ 遺伝子が導入された遺伝子発現構成体が構築された。得られた 3 種類の遺伝子発現構成体をヒト胎児由来腎細胞（以下、「HEK293H 細胞」）に共導入し、エフトレノナコグ アルファを高発現する細胞株が単離された。この細胞株を起源として、研究用セルバンク、プレマスターセルバンク、マスターセルバンク（以下、「MCB」）及びワーキングセルバンク（以下、「WCB」）が順次、調製された。

② MCB 及び WCB 等の管理

MCB、WCB、及び *in vitro* 細胞齢の上限まで培養した細胞（以下、「CAL」）について、特性解析（細胞の生存率、生存細胞密度、cDNA の組込みパターン（サザンブロット解析）、導入遺伝子の mRNA 配列（RT-PCR）、mRNA サイズ（ノーザンブロット）、cDNA コピー数及びアイズアイムによる細胞株の確認試験）が実施され、セルバンクシステムとして遺伝的安定性が確認されている。また、純度試験（無菌試験、マイコプラズマ否定試験、透過型電子顕微鏡試験、逆転写酵素試験、*in vitro* 試験、*in vivo* 試験（鶏卵、乳飲みマウス、成熟マウス及びモルモット）、ヒトウイルス否定試験（AAV-2、HAV、HIV-1/II、HTLV-1/II、CMV、EBV、HHV-6、HHV-7、HHV-8、HBV、HPV、B-19 及び HCV）、ウシ外来性ウイルス否定試験及びブタ外来性ウイルス否定試験）が実施され、内在性ウイルス、外来性ウイルス及び非ウイルス性感染物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB について、安定性試験に基づき保存条件が定められている。また、WCB は必要に応じて更新されるが、MCB の更新予定はない。

2) 製造方法

原薬の製造工程は、表 2-1 のとおりである。原薬はポリプロピレン製容器又は Teflon[®] 容器に分注される。

原薬の製造工程は、実生産スケールにおける製造に基づいて、プロセスバリデーションが実施され、適切に管理されていることが示されている。

表 2-1：原薬の製造工程

工程	中間体／原薬	工程内管理試験
接種細胞の調製工程		
<ul style="list-style-type: none"> ・ WCB を接種 ・ フラスコ培養 		細胞生存率、生存細胞密度、微生物混入否定試験
シード培養工程		
<ul style="list-style-type: none"> ・ バイオリアクターでの細胞増殖 		生存細胞密度
生産培養工程		
<ul style="list-style-type: none"> ・ [REDACTED] 		[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、微生物混入否定試験、マイコプラズマ否定試験、ウイルス否定試験
ハーベスト／清澄化工程		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 清澄化 ・ [REDACTED] ろ過 ・ [REDACTED] ろ過 (孔径 [REDACTED] μm) ・ 混合及び保存 	清澄化後溶液	[REDACTED]、微生物限度試験
クロマトグラフィー工程／ろ過工程／原薬の調製工程		
<ul style="list-style-type: none"> ・ [REDACTED] クロマトグラフィー ([REDACTED] [REDACTED]) 		[REDACTED]、[REDACTED]、カラム完全性試験
<ul style="list-style-type: none"> ・ [REDACTED] クロマトグラフィー ([REDACTED]) 		微生物限度試験、エンドトキシン、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、カラム完全性試験
<ul style="list-style-type: none"> ・ [REDACTED] イオン交換クロマトグラフィー ([REDACTED]) 		カラム完全性試験、微生物限度試験、エンドトキシン、[REDACTED]、[REDACTED]
<ul style="list-style-type: none"> ・ ウイルスろ過 ([REDACTED]) 及び [REDACTED] / [REDACTED] 		微生物限度試験、エンドトキシン、フィルター完全性試験、[REDACTED]
<ul style="list-style-type: none"> ・ 原薬の調製 ([REDACTED] の添加) ・ [REDACTED] ろ過 (孔径 [REDACTED] m) 	原薬 ([REDACTED] ± [REDACTED] °C で保存)	フィルター完全性試験、微生物限度試験、エンドトキシン

重要工程は網かけで示す。

3) 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程で使用されているヒト又は動物由来原材料は、宿主細胞である HEK293H 細胞である。

HEK293H 細胞は、生物由来原料基準に適合し、MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施されている（「(1) 原薬 1) 細胞基材の調製及び管理」の項参照）。また、細胞培養液（未加工/未精製バルク）について、外来性ウイルス否定試験（*in vitro* 試験）、マイコプラズマ否定試験及び無菌試験（細菌及び真菌）が実施され、ウイルス及び非ウイルス性感染物質は検出されなかった。

製造工程におけるウイルスクリアランス能を評価するため、表 2-2 のとおり、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、製造工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された。

表 2-2：ウイルスクリアランス試験結果¹

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)				
	X-MLV	SuHV-1	MRV-3	MMV	AAV-2
■ クロマトグラフィー (■)	■	■	■	■	■
■ クロマトグラフィー (■)	■	■	■	■	■
■ イオン交換クロマトグラフィー (■)	■	■	■	■	■
ウイルスろ過 (■)	>■	>■	>■	■	>■
総ウイルスクリアランス指数 ²	>13.8	>14.1	>16.0	10.7	>7.8

X-MLV：異種指向性ネズミ白血病ウイルス、SuHV-1：ブタヘルペスウイルス 1、MRV-3：ほ乳類オルトレオウイルス 3、MMV：マウス微小ウイルス、AAV-2：アデノ随伴ウイルス 2 型

1：独立した 2 回の試験結果のうち、低い値を採用。

2：■ クロマトグラフィーと■ イオン交換クロマトグラフィーの原理 (■イオン交換) が同一であることを考慮し、これらの工程のうち、高い値を示したいずれか一方を採用して算出した。

4) 製造工程の開発の経緯 (同等性/同質性)

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである。

① 製法 A から製法 B

- ・ 製造スケールアップ (■L→■L)
- ・ 原薬の濃度変更 (■~■g/L→■~■g/L)
- ・ 原薬の組成変更 (緩衝剤の変更 (■→■)、安定剤の変更 (■
■→■ (■%)→■ (■%)) 及び■
■)

② 製法 B から製法 C (申請製法)

- ・ 製造スケールアップ (■L→■L)

以上の製法変更に伴い、各製法変更前後の原薬の品質特性が同等であることが確認されている。

5) 特性

①構造・組成

i) 一次構造

- ・ リシルエンドペプチダーゼによるペプチドマップ (以下、「Lys-C ペプチドマップ」) 及び Asp-N エンドペプチダーゼによるペプチドマップ (以下、「Asp-N ペプチドマップ」) の結果、DNA 配列から予測された理論配列と一致することが確認された。
- ・ Lys-C ペプチドマップの結果、FIXFc 一本鎖の N 末端領域に 12 個のグルタミン酸残基を含むことが確認された。
- ・ Lys-C ペプチドマップの結果、FIXFc 一本鎖及び Fc 一本鎖の C 末端のリジン残基は、プロセッシングを受けていることが確認された。

ii) 二次構造

- ・ Lys-C ペプチドマップ及び Asp-N ペプチドマップにより、FIXFc 一本鎖及び Fc 一本鎖の一次配列中にそれぞれ 30 及び 4 のシステイン残基が確認された。さらに、非還元ペプチドマップ分析により、本薬中に 15 個のジスルフィド結合が同定された。そのうちの 2 個のジスルフィ

ド結合は FIXFc 一本鎖と Fc 一本鎖をつなぐものである。

iii) 三次構造（高次構造）

- ・ 紫外可視吸収スペクトル分析の結果、特徴的な極大吸収スペクトルを示し、チロシン及びトリプトファンを有するタンパク質構造であることが示された。
- ・ 蛍光スペクトル分析の結果、XXXXXXXXXX 存在下で、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX することから、本薬は折りたたまれた三次元構造を有するタンパク質であることが確認された。
- ・ 円偏光二色性スペクトル法により、近紫外領域にXXXXXXXXXX に特有な吸収並びに遠紫外領域にXXXXXXXXXX 特有の吸収が認められ、本薬はXXXXXXXXXX に富んだ折りたたまれたタンパク質であることが示された。
- ・ 示差走査熱量測定法により、IgG の Fc 領域特有の融解温度、及び FIX 特有の融解温度が確認された。
- ・ XXXXXXXXXX により、単量体ピーク、二倍体ピーク及び高次凝集体ピークが確認された。

iv) 血漿由来 FIX 又は遺伝子組換え FIX の高次構造と比較

- ・ 円偏光二色性スペクトル法により、本薬の FIX 領域の高次構造は、遺伝子組換え FIX 製剤であるベネフィクス、及び血漿由来 FIX 製剤と類似していることが示された。
- ・ カルシウム結合前後の水素/重水素交換時の質量分析による迅速ペプチドマップ分析の結果、本薬の FIX 領域の高次構造はベネフィクスと類似していることが示された。

v) 翻訳後修飾

a) γ -カルボキシル化

- ・ Lys-C ペプチドマップ及び Asp-N ペプチドマップの結果、FIXFc 一本鎖の N 末端領域の 12 個のグルタミン酸残基が γ -カルボキシル化されていることが確認された。陰イオン交換クロマトグラフィーにより、本薬 1mol 当たりの総 γ -カルボキシグルタミン酸含量は XXXX ~ XXXX mol であることが確認された。

b) 糖鎖付加

放出オリゴ糖のプロファイリング、単糖組成分析及び Lys-C ペプチドマップにより、以下の糖鎖修飾が確認された。

- ・ N-結合型糖鎖付加
FIX 領域のアスパラギン残基 (Asn157 及び Asn167)、並びに Fc 領域のアスパラギン残基 (Asn492) に N-グルコシル化部位が確認された。FIX 領域の糖鎖はシアル化された三又は四分岐構造であることが同定された。Fc 領域の糖鎖は、フコシル化されたアシアロ二分岐構造である事が同定された。
- ・ O-結合型糖鎖付加
FIX 領域のセリン残基 (Ser53 及び Ser61) 及びスレオニン残基 (Thr159 及び Thr169) に、O-グリコシル化部位が確認された。セリン残基の糖鎖構造の一つは Xyl-Xyl-Glc であることが確認された。また、スレオニン残基の糖鎖にはシアル酸が付加していることが確認された。

c) 総シアル酸含量

- ・ イメージングキャピラリー等電点電気泳動法により、シアリル化された糖鎖の存在が示唆された。イオン交換クロマトグラフィーによる [REDACTED] により、シアル酸の構造は N-アセチルノイラミン酸であることが同定された。本薬 1mol 当たりの総シアル酸含量は、 [REDACTED] ～ [REDACTED] mol であることが示された。

d) その他

- ・ Lys-C ペプチドマップにより、Asp64 の β -ヒドロキシ化が確認された。

②物理的・化学的性質

i) 分子量

- ・ 非還元条件下でのドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動（以下、「SDS-PAGE」）により、約 100kDa のバンドが確認された。

ii) サブユニット組成

- ・ 還元条件下での SDS-PAGE により、90kDa 及び 30kDa の 2 本の主バンドが確認され、二つのタンパク質サブユニットから構成されていることが確認された。抗 FIX 抗体及び抗 Fc 抗体によるウェスタンブロット分析により、90kDa のバンドは FIXFc 一本鎖であり、30kDa のバンドは Fc 一本鎖であることが確認された。

iii) その他

- ・ 本薬が活性化血液凝固第 XI 因子（FXIa）によって活性化される際に、活性化ペプチドが切断されることが、SDS-PAGE により確認された。

③生物学的性質

- ・ 凝固活性は、活性化部分トロンボプラスチン時間法（APTT 法）により定量された。その凝固活性は、アンチトロンビン III（以下、「ATIII」）阻害アッセイ法により等モル濃度の ATIII で阻害されることが確認された。
- ・ 新生児型 Fc 受容体（以下、「FcRn」）との結合力価は、競合的結合アッセイにより定量された。
- ・ カルシウム及びリン脂質小胞存在下、血液凝固第 VIII 因子と活性酵素複合体が形成され、血液凝固第 X 因子（FX）を活性化することを活性化 FX（FXa）活性の測定（発色基質法）により確認した。その活性酵素複合体生成時のミカエリス・メンテン定数（Km）及び最大反応速度（ V_{max} ）は、ベネフィクスと類似していることが確認された。

④目的物質関連物質

脱アミド化物（アスパラギン酸の脱アミド化）、硫酸化物（チロシンの硫酸化）及びリン酸化物質（セリンのリン酸化）が目的物質関連物質とされた。

⑤不純物

i) 製造工程由来不純物

HEK293H 細胞由来不純物（宿主細胞由来タンパク質（以下、「HCP」）及び宿主細胞由来 DNA）、細胞培養工程由来不純物（インスリン、ビタミン [REDACTED]、消泡剤、[REDACTED] [REDACTED]、デキストラン

硫酸、酵母由来タンパク質及び \blacksquare) 及び精製工程由来不純物 (プロテイン A カラム浸出物、カルシウム) が製造工程由来不純物とされた。

いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で恒常的に除去されることが確認されている。 \blacksquare については、原薬で設定されている規格及び試験方法によって管理されている。

ii) 目的物質由来不純物

高分子量不純物 (本薬の凝集物)、FIXFc 一本鎖の二量体 ((FIX-Fc) のホモ二量体。以下、「二量体」) 及び本薬の二倍体 (((FIX-Fc+Fc) \times 2) ヘテロ四量体。以下、「二倍体」)、低分子量不純物 (本薬の産物断片)、活性化本薬 (以下、「rFIXaFc」)、プロペプチド並びに酸化物が目的物質由来不純物とされた。

いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で恒常的に除去されることが確認されている。 \blacksquare 、 \blacksquare 、 \blacksquare 並びに \blacksquare は、原薬及び製剤で設定されている規格及び試験方法によって管理されている。

6) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量規格、性状、pH、確認試験 (凝固活性、還元型 SDS-PAGE、非還元型 SDS-PAGE 及びペプチドマップ)、純度試験 (サイズ排除カラムクロマトグラフィー、還元型 SDS-PAGE、非還元型 SDS-PAGE、 \blacksquare 及び \blacksquare)、 \blacksquare 、微生物限度、エンドトキシン、タンパク質濃度、凝固活性及び FcRn 結合が設定されている。

審査の過程で、含量規格、ペプチドマップ及び \blacksquare が設定された。

7) 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 2-3 のとおりである。

表 2-3 : 原薬の安定性試験成績

	保存温度	ロット数	保存形態	実施期間
長期保存試験	$-70 \pm 10^\circ\text{C}$		ポリプロピレン製容器	24 か月
			Teflon [®] 容器	24 か月
中間的保存試験	$-20 \pm 5^\circ\text{C}$		ポリプロピレン製容器	6 か月
			Teflon [®] 容器	
加速試験	$5 \pm 3^\circ\text{C}$		ポリプロピレン製容器	3 か月
			Teflon [®] 容器	

ポリプロピレン製容器及び Teflon[®]製容器を用いた長期保存試験、中間的保存試験及び加速試験で、保存期間中、全ての試験項目で経時的な変化は認められず、規格に適合した。

したがって、原薬の有効期間は、ポリプロピレン製容器又は Teflon[®]製容器を用いて、 $-70 \pm 10^\circ\text{C}$ で保存するとき、24 か月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル (10mL) 当たり、有効成分を 250、500、1000、2000 及び 3000 国際単位 (以下、「IU」) 含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、D-マンニトール、精製

白糖、ポリソルベート 20 が添加剤として含まれる。なお、製造工程において、凍結乾燥前の薬液量として 250、500、1000 及び 2000 IU の製剤は 1 バイアル当たり ■ mL、3000 IU の製剤は 1 バイアル当たり ■ mL に過量充てんされた後、凍結乾燥されている。

また、添付溶解液として、ホウケイ酸ガラスシリンジに充てんされた塩化ナトリウム溶液 (3.25mg/mL) が添付される。シリンジには本剤を確実に 5mL 投与できるように溶解液量 ■ mL が充てんされている。

2) 製造方法

製剤の製造工程は、緩衝液 1 の調製、緩衝液 2 の調製、緩衝液 1 及び 2 の微生物低減ろ過、原薬の解凍、原薬のプール、薬液の調製、薬液の微生物低減ろ過、無菌ろ過、バイアル充填・半打栓、凍結乾燥、打栓及び巻き締め、並びにバイアル検査・バルク包装及び保管工程からなる。重要工程は、■、薬液の微生物低減ろ過、無菌ろ過、■ 及び ■ とされている。製剤の製造工程は、実生産スケールでの製造に基づいて、プロセスバリデーションが実施され、適切に管理されていることが示されている。

3) 製造工程の開発の経緯 (同等性/同質性)

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである。

① 製法 A から製法 B

- ・ 製剤の組成変更 (有効成分、緩衝剤及び ■ の濃度変更、安定化剤の変更 (■ →ポリソルベート 20))

② 製法 B から製法 C

- ・ 製剤の組成変更 (有効成分の濃度変更、緩衝剤の変更 (■ →L-ヒスチジン)、安定化剤/賦形剤の変更 (■ →D-マンニトール及び精製白糖並びにポリソルベート 20 の濃度変更))
- ・ 凍結液剤から凍結乾燥製剤への変更
- ・ 製造スケールアップ (■ L→■ L→■ L)

以上の製法変更に伴い、各製法変更前後の製剤の品質特性が同等であることが確認されている。

4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量規格、性状、再溶解後の性状、確認試験 (凝固活性、還元型 SDS-PAGE、非還元型 SDS-PAGE 及びペプチドマップ)、浸透圧、pH、純度試験 (サイズ排除カラムクロマトグラフィー、還元型 SDS-PAGE、非還元型 SDS-PAGE、■)、水分、再溶解時間、エンドトキシン、不溶性微粒子、不溶性異物、無菌試験、タンパク質濃度、凝固活性 (比活性) 及び FnRn 結合が設定されている。

審査の過程で含量規格、ペプチドマップが設定された。

添付溶解液の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (ナトリウム及び塩化物)、浸透圧、エンドトキシン、採取容量、不溶性微粒子、不溶性異物、及び無菌試験が設定されている。

5) 製剤の安定性

250、500、1000、2000 及び 3000 IU 製剤は、製剤処方中の有効成分と添加剤の比率を変化させた含量違いの製剤である。したがって、実生産スケールで製造された 250 及び 3000 IU 製剤を、安定性の面から両端とするブラケットティング法を適用して、安定性試験が実施された。製剤の安定性試験は、表 2-4 のとおりである。

表 2-4：製剤の安定性試験成績

	保存条件	使用ロット数	保存形態	実施期間
長期保存試験	5±3℃	250、3000 IU 製剤 各 3 ロット 500、1000、2000 IU 製剤 各 1 ロット	ガラスバイアル	24 か月
中間的試験	30±2℃、75±5%RH	500、1000、3000 IU 製剤 各 1 ロット		24 か月
		250 IU 製剤 1 ロット 2000 IU 製剤 1 ロット 3000 IU 製剤 1 ロット		12 か月
		250 IU 製剤 1 ロット 500、1000、2000 IU 製剤 各 1 ロット 3000 IU 製剤 1 ロット		12 か月
溶解後安定性試験	25±2℃、60±5%RH	500、3000 IU 製剤各 1 ロット 1000IU 製剤 1 ロット		溶解後 24 時間
光安定性試験	総照度として 120 万 lx・h 以上及び総近紫外エネルギー 200 W・h/m ² 以上、25 ±2℃	250、3000 IU 製剤 各 1 ロット	ガラスバイアル及び 二次包装	累積 6～8 日

長期保存試験では、残存水分量に増加傾向が認められたが、その他の試験項目では経時的な変化は認められず、実施期間（24 か月）を通じて全ての試験項目が規格に適合した。

中間的試験では、残留水分量の増加傾向、高分子不純物及び二量体/二倍体量の増加傾向並びに力価（凝固活性）の減少傾向が認められた。

加速試験では、残留水分量の増加傾向、高分子不純物及び二量体/二倍体量の増加傾向並びに力価の減少傾向が認められた。

光安定性試験では、二次包装により遮光された製剤に比べ、二次包装なしの製剤では、単量体（%）の減少、力価及び比活性の減少、並びに高分子不純物及び二量体/二倍体の増加が認められた。

溶解後の安定性試験は、添付溶解液で再溶解後に実施され、バイアル容器で保存（25±2℃、60±5%RH）した場合、24 時間安定であることが確認されている。

また、添付溶解液について、長期保存試験が実施され、24 か月、安定であることが示されている。

以上より、製剤の有効期間は、二次包装で遮光して 2～8℃で保存するとき、24 か月と設定された。

(3) 標準物質

標準物質、一次標準物質及び常用標準物質は、原薬ロットから調製され、 $\blacksquare \pm \blacksquare$ °C以下で凍結保存される。標準物質には規格及び試験方法が設定され、定期的に標準物質としての適格性が確認されている。

<審査の概略>

機構は、現時点までに提出された資料から、非臨床試験・臨床試験成績の評価に影響を及ぼすような重大な品質上の問題はないと考える。審査の過程で規格及び試験方法として追加設定された項目については、申請者にデータの提出を求めており、申請者の回答内容を踏まえた審査結果を審査報告(2)に記載する。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

エフトレノナコグ アルファ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) の効力を裏付ける試験として、*in vitro* での機能的性質の評価に係る成績、並びにマウス及びイヌを用いた *in vivo* での凝固活性、止血効果及び出血予防効果の評価に係る成績が提出された。提出された資料において本薬の比較対象とされた類薬は、遺伝子組換え型の血液凝固第 IX 因子 (以下、「FIX」) 製剤であるベネフィクス (Wyeth 社) であった (供給元名は試験当時のもの)。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 試験

本薬の効力を裏付ける *in vitro* の試験として以下の試験成績が提出された。申請者はこれらの試験成績より、血液凝固カスケードの構成成分との相互作用について、本薬はベネフィクスと同程度であると説明している。

①凝固活性化 (4.2.1.1.1)

活性化血液凝固第 XI 因子 (以下、「FXIa」) により活性化した本薬又はベネフィクスが、活性化血液凝固第 VIII 因子 (以下、「FVIIIa」) とテンナーゼ複合体を形成し、血液凝固第 X 因子 (以下、「FX」) から活性化 FX (以下、「FXa」) を生成する量を定量する試験系を用いて以下の i) ~iv) の評価を行った。申請者はこれらの結果から、本薬の性質はベネフィクスと類似していたと説明している。

i) 本薬の FX 活性化に対する ATIII による阻害作用

本薬及びベネフィクスによる FX の活性化は、アンチトロンビン III (以下、「ATIII」) の濃度依存的に阻害され、過剰の ATIII を加えることで完全に阻害された。以上から、本薬とベネフィクスによる FX 活性化は共に、ATIII により阻害されることが示された。

ii) 本薬のテンナーゼ複合体形成能

本薬及びベネフィクスによる FXa の生成速度 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 21.7 ± 2.9 及び 22.0 ± 2.5 nmol/L/min であった。以上から申請者は、本薬とベネフィクスは同様にテンナーゼ複合体を形成し、当該複合体は同程度の速度で FXa を生成することが示唆されたと考察している。

iii) FVIIIa との相互作用

本薬及びベネフィクスの FVIIIa に対する解離定数 (以下、「Kd」) 及び最大反応速度 (以下、「V_{max}」) を FXa の生成を基に算出した。その結果、セファリン及び合成リン脂質小胞をリン脂質源とした場合は本薬とベネフィクスで同程度の結果が得られた (表 3-1)。申請者は、血小板をリン脂質源とした場合の Kd は本薬が若干低く、V_{max} は同程度と説明している。以上から申請者は、FVIIIa との相互作用は、本薬とベネフィクスで類似しているものと考察している。

表 3-1 : FVIIIa との相互作用

リン脂質源	検体	Kd (nM)	V _{max} (nM/min)
セファリン	本薬	0.38 ± 0.04	2.5 ± 0.07
	ベネフィクス	0.38 ± 0.05	2.7 ± 0.09
合成リン脂質小胞	本薬	1.74 ± 0.1	4.4 ± 0.1
	ベネフィクス	1.55 ± 0.1	4.0 ± 0.1
血小板	本薬	0.18 ± 0.02	6.5 ± 0.2
	ベネフィクス	0.48 ± 0.03	5.9 ± 0.1

平均値±標準誤差

iv) テンナーゼ複合体による FXa 生成速度

本薬又はベネフィクス由来のテンナーゼ複合体について、FX に対する親和性を、FX の濃度変化と FXa の生成速度によるミカエリス・メンテン定数 (以下、「Km」) 及び V_{max} として算出した。その結果、本薬とベネフィクスで同程度の結果が得られた (表 3-2)。また、活性化血液凝固第 VII 因子 (以下、「FVIIa」) 及び組織因子 (以下、「TF」) により活性化させた本薬又はベネフィクスに由来するテンナーゼ複合体の FX 親和性についても、同程度の結果が得られた (表 3-2)。

表 3-2 : テンナーゼ複合体による FXa 生成速度

検体活性化の方法	リン脂質源	検体	Km (nM)	V _{max} (nM/min)
FXIa	合成リン脂質小胞	本薬	14.8 ± 3.3	19.0 ± 1.1
		ベネフィクス	17.3 ± 2.4	18.0 ± 0.6
	血小板	本薬	15.6 ± 3.0	18.8 ± 0.9
		ベネフィクス	15.9 ± 1.8	16.3 ± 0.5
	血小板 ¹	本薬	6.5 ± 1.1	17.4 ± 0.6
		ベネフィクス	7.0 ± 1.0	13.2 ± 0.4
	活性化血小板 ^{1, 2}	本薬	14.9 ± 1.8	31.7 ± 1.0
		ベネフィクス	11.4 ± 1.6	21.7 ± 0.7
FVIIa 及び TF	合成リン脂質小胞	本薬	15.1 ± 3.0	17.8 ± 0.9
		ベネフィクス	14.7 ± 1.7	17.5 ± 0.5

平均値±標準誤差

1 : 同一の提供者由来

2 : SFLLRN ペプチド処理により活性化

2) *in vivo* 試験

本薬の効力を裏付ける *in vivo* の試験として、マウス及びイヌを用いた以下の 6 試験の成績が提出された。なお、マウス及びイヌの新生児型 Fc 受容体（以下、「FcRn」）は、ヒト免疫グロブリン G と結合すること (*Int Immunol.* 13: 1551-1559, 2001、*Vet Immunol Immunopathol.* 157: 31-41, 2014、*Blood* 119: 3024-3030, 2012) から、薬理試験に用いる動物種として適切と考える旨を申請者は説明している。申請者はこれらの試験成績から、本薬の止血及び出血予防効果はベネフィクスと同程度であり、投与後の凝固活性の持続では改善が示されたと説明している。

①血友病 B マウスを用いた凝固活性試験 (4.2.1.1.3)

選択的遺伝子ターゲティングにより FIX を選択的に欠損させた C57BL/6 系マウス（以下、「血友病 B マウス」）を用いて、本薬 (219 IU/kg) 又はベネフィクス (200 IU/kg) を単回又は反復静脈内投与後の凝固活性が検討された。

単回投与試験では、血友病 B マウスに本薬又はベネフィクスを単回投与し、本薬群は 0.5、8、24、48、72 及び 96 時間後、ベネフィクス群は 0.25、8、24、48 及び 72 時間後に凝固活性として活性化部分トロンボプラスチン時間（以下、「APTT」）を測定した（各群各時点 3~4 匹（雌雄混合））。凝固活性は、投与 24 時間後までは本薬群とベネフィクス群で同程度であったが、投与 48 時間後ではベネフィクス群で本薬群と比較して低く、投与 72 及び 96 時間では本薬群のみ検出された。

反復投与試験では、血友病 B マウスに本薬又はベネフィクスを 96 時間ごとに 3 回反復投与し、各投与の 0.25 及び 96 時間後に、凝固活性として APTT を測定した（各群各時点 4~5 匹（雌雄混合））。凝固活性は、各投与 0.25 時間後では本薬及びベネフィクス群で同程度であったが、各投与 96 時間後については、本薬群では全動物で検出され、ベネフィクス群では 2 回目投与 96 時間後の 1 匹でのみ検出された。

②血友病 B イヌを用いた凝固活性試験 (4.2.2.2.5)

Chapel Hill コロニーの血友病 B イヌ 2 匹（雌雄各 1 匹）に対し、雄には 135 IU/kg、雌には 137 IU/kg の本薬を単回静脈内投与し、投与前並びに投与開始後 5 分から 168 時間の間の 21 測定時点における、APTT 及び全血凝固時間（以下、「WBCT」）による凝固活性の測定、並びに ELISA 法による血漿中本薬濃度の測定を行った。APTT 及び本薬濃度の測定結果は「(ii) 薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) 吸収 1) 単回投与試験 ③血友病 B イヌ単回投与試験」の項に示す。血友病 B イヌの WBCT は、60 分以上の値を示すが、本薬投与 144 時間後まで正常イヌのレベル (10~12 分) に改善し、投与 168 時間後には投与前のレベルに戻った。

③血友病 B マウス出血モデルでの効果

本薬による出血コントロール及び出血防止の効果を評価する目的で、血友病 B モデルとして広く用いられている以下の 2 モデルを用いた評価を行った。

i) 尾切断出血モデルに対する止血効果 (4.2.1.1.4)

血友病 B マウスの尾切断出血モデルを用いて、本薬 (40~720 IU/kg、6 用量)、ベネフィクス (40~360 IU/kg、3 用量) 又は溶媒を単回投与した 5 分後からの 30 分間総失血量を重量測定法により測定した（雄 20 匹/群）。また、正常 C57BL/6 マウス（雄 18 匹/群）の平均失血量にその標準

偏差の2倍を加算することで求めた正常出血量閾値を下回った個体の割合（以下、「出血予防率」）を各群で算出した。各群の失血両中央値及び出血予防率は表 3-3 のとおりであった。

表 3-3：尾切断出血モデルにおける失血量中央値及び出血防止率

用量 (IU/kg)	本薬						ベネフィクス			溶媒
	40	80	120	240	360	720	40	120	360	0
失血量中央値 (mL)	1.010	0.847	0.457	0.298	0.651	0.101	0.918	0.564	0.218	1.159
出血防止率 (%)	13	13	27	60	29	73	6.7	40	60	0

その結果、溶媒群との比較で、全ての本薬群及びベネフィクス群で、失血量が有意に減少した（片側 ANOVA with Kruskal-Wallis test、有意水準 5%）。また、出血予防率についても全ての本薬群及びベネフィクス群で、溶媒群より高い値であった。以上から申請者は、本薬はベネフィクスと同程度の止血効果が期待できると考察している。

ii) 尾静脈切断モデルに対する出血予防効果 (4.2.1.1.5)

血友病 B マウスの尾静脈切断（以下、「TVT」）モデルを用いて、本薬（4、13、40 及び 120 IU/kg）、ベネフィクス（4、13、40 及び 120 IU/kg）又は溶媒を単回投与し、本薬群は 72 時間後、ベネフィクス群及び溶媒群は 24 時間後に、外側尾静脈を切断し、止血後 24 時間における再出血予防率及び生存率を評価した（40 IU/kg 群は雄 34 匹/群、その他は雄 24 匹/群）。また TVT 時に採血し、血漿中 FIX 活性が測定された（4 匹/群）。

TVT24 時間後の再出血予防率は、本薬群ではそれぞれ 5%、5%、17%及び 67%、ベネフィクス群ではそれぞれ 11%、5%、24%及び 39%、溶媒群では 3%であった。生存率は本薬群ではそれぞれ 16%、42%、69%及び 96%、ベネフィクス群ではそれぞれ 22%、57%及び 89%、溶媒群では 0%であった。

生存率について、本薬群とベネフィクス群の同用量において有意な差は認められなかった（log-rank 検定、有意水準 5%）。生存率の用量反応直線から求めた ED₅₀ は本薬で 17.81 IU/kg、ベネフィクスで 15.41 IU/kg であり、また TVT 時の血漿 FIX 活性と生存率との間で強い相関が認められた（ピアソンの相関分析、本薬：r²=0.8332、ベネフィクス：r²=0.7964、いずれも p<0.0001）。

以上から申請者は、TVT の 72 時間前に投与した本薬と、TVT の 24 時間前に投与したベネフィクスの出血予防効果（ED₅₀）が同程度であったことから、本薬の効果はベネフィクスの 3 倍程度持続することが示唆されたと考察している。

④製剤間の凝固活性比較 (4.2.2.7.1 及び 4.2.1.1.6)

本薬の開発における製造方法の変更が凝固活性へ与える影響を評価する目的で、血友病 B マウスへの製造方法変更前後の本薬投与による評価を行った（変更の経緯は「2. 品質に関する資料<提出された資料の概略> (1) 原薬 4) 製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）、及び (2) 製剤 3) 製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）」の項参照）。申請者は、APTT による凍結液剤及び凍結乾燥剤（■■■■L 製剤）の比較、並びに APTT 及び全血凝固線溶分析装置による ■■■■L 製剤及び ■■■■L 製剤の比較において同様の凝固活性が示されたと説明している。

(2) 副次的薬理試験

副次的薬理試験は実施されていない。

(3) 安全性薬理試験

本薬の安全性薬理はラット 4 週間反復投与毒性試験（試験番号 N102010）、サル 5 週間反復投与毒性試験（試験番号 N102011）及びサル 27 週間反復投与毒性試験（試験番号 N102015）の中で評価された（「(iii) 毒性試験成績の概要<提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」の項参照）。申請者は、ラット及びサルにおいて中枢神経系及び呼吸器系への作用を示唆する一般状態の変化は認められず、サルにおける心電図への影響も観察されなかったと説明している。

<審査の概略>

機構は、本薬について安全性薬理試験を実施しなかった理由及び当該試験を実施しなかったことによる安全性薬理評価への影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬の作用機序が血友病 B 患者の補充療法として十分な臨床経験がある血漿由来及び遺伝子組換えヒト FIX と共通であることから、安全性薬理パラメータ（心血管系、中枢神経系、呼吸器系）への影響はないと考える。また、サルを用いた GLP 反復投与毒性試験及び臨床試験においても安全性薬理パラメータへの有害な影響は示唆されていない。

機構は、本薬の安全性薬理については、提示された毒性試験の結果から評価可能と考え、申請者の回答を了承した。

機構は、提示された効力を裏付ける試験の結果から、本薬は既存の FIX 製剤に類似する凝固活性を有し、既存の FIX 製剤と比較して凝固活性の持続性が示されたことから、生体における止血効果が期待できるものとする。また、提示された毒性試験における安全性薬理の検討結果から、本薬の安全性について特に懸念事項はないものとする。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、ラット、イヌ及びサルを用いた試験成績が提出された。血漿検体中の FIX 抗原濃度が ELISA 法により測定され、定量下限値は、0.1 ng/mL であった。また、血漿検体中の FIX 活性が凝固一段法による APTT から測定され、定量下限値は 0.8 IU/dL であった。さらに、血漿検体中の本薬に対する抗体量が ELISA 法により測定された。以下、特に記載のない限り、数値は平均値又は平均値±標準偏差で示す。

(1) 吸収

1) 単回投与試験

①マウス単回投与試験（4.2.2.2.1 : R-FIX-015 試験、4.2.2.2.3 : R-FIX-011 試験）

正常マウス（雌 5 匹/群）、及び血友病 B マウス（本薬群：雌又は雄計 8 匹、ベネフィクス群：雌 5 匹）に、本薬 76 IU/kg 又はベネフィクス 100 IU/kg が単回静脈内投与された。各被験薬の投与後 0.25、8、24、48、72、96 及び 168 時間（投与後 168 時間は本薬群のみ）について、血漿中の FIX 抗原濃度が測定された（計 4 群 23 匹）。PK パラメータは表 3-4 のとおりであり、本薬の消失

半減期（以下、「 $t_{1/2}$ 」）は、ベネフィクスと比べて3倍以上であった。また、 $t_{1/2}$ は、いずれの被験薬においても正常マウスと血友病Bマウスで同程度の値を示した。

表 3-4：正常マウス及び血友病BマウスにおけるPKパラメータ（ノンコンパートメントモデル）

	被験薬	$t_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)
血友病Bマウス	本薬	43.8±11.2	0.25	42.8±8.65	665±91.4
	ベネフィクス	11.9± 1.0	0.25	1.0±0.13	12± 2.5
正常マウス	本薬	40.3±10.5	0.25	26.9±0.87	362±48.8
	ベネフィクス	12.9± 0.5	0.25	1.7±0.38	11± 1.1

血友病Bマウス（雌4匹/測定時点、ベネフィクス群は雌3匹及び雄1匹/測定時点）に、本薬又はベネフィクスが200 IU/kgの用量で単回静脈内投与された。本薬群では被験薬投与後5分から240時間の間の11測定時点、ベネフィクス投与群では被験薬投与後5分から80時間の間の9測定時点において、血漿中のFIX活性及びFIX抗原濃度が測定された（計2群80匹）。FIX活性から算出されたPKパラメータは表3-5のとおりであり、本薬はベネフィクスと比べ、分布相の半減期（以下、「 $t_{1/2\alpha}$ 」）は1.9倍、消失相の半減期（以下、「 $t_{1/2\beta}$ 」）は2.6倍であった。また、FIX抗原濃度から算出した本薬及びベネフィクスの $t_{1/2\alpha}$ はそれぞれ2.16時間及び0.93時間、 $t_{1/2\beta}$ はそれぞれ48.2時間及び17.3時間であり、FIX活性から算出された $t_{1/2\alpha}$ 及び $t_{1/2\beta}$ と同様に、本薬でベネフィクスより長かった。

表 3-5：血友病Bマウスにおける本薬・ベネフィクスのPKパラメータ（FIX活性から2-コンパートメントモデルで算出）

被験薬	C_{max}/dose (kg/dL)	$t_{1/2\alpha}$ (hr)	$t_{1/2\beta}$ (hr)	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ($\text{IU} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	CL ($\text{mL}/\text{hr}/\text{kg}$)	MRT (hr)	V_{ss} (mL/kg)
本薬	0.63	1.75	38.8	17.9	12.0	47.8	571
ベネフィクス	0.49	0.90	14.9	5.2	41.6	17.0	709
本薬/ベネフィクス比	1.28	1.94	2.61	3.45	0.29	2.80	0.81

②正常ラット単回投与試験（4.2.2.2.1：R-FIX-015試験）

正常ラット（雌5匹/群）に、本薬76 IU/kg又はベネフィクス200 IU/kgが単回静脈内投与された。本薬群では投与後0.25から96時間の間の8測定時点、ベネフィクス群では投与後0.25から72時間の間の5測定時点における血漿中のFIX抗原濃度が測定された（計2群10匹）。PKパラメータは表3-6のとおりであり、本薬の $t_{1/2}$ はベネフィクスと比べて5倍以上長かった（表3-6）。なお、ベネフィクスの $t_{1/2}$ は、公表文献（*Thromb Haemost* 73:101-105, 1994）における値（5時間）と同程度であった。

表 3-6：ラットにおけるPKパラメータ（ノンコンパートメントモデル）

	被験薬	$t_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)
ラット	本薬 ^a	33.3±2.7	2.55±3.45	19.5±1.9	546±25.5
	ベネフィクス ^b	4.3±0.2	0.25	4.1±1.5	19± 6.2

a：本薬投与後0.25時間時点の本薬濃度が測定できなかった2匹を含む

b：投与後48時間以降は測定下限値以下となったため、投与後24時間までのデータで解析

③血友病 B イヌ単回投与試験 (4.2.2.2.5 : R-FIX-014 試験)

血友病 B イヌ (雌雄各 1 匹/群) について、雄には 135 IU/kg、雌には 137 IU/kg の本薬が単回静脈内投与され、投与開始後 5 分から 168 時間の間の 21 測定時点における血漿中の FIX 抗原濃度及び FIX 活性が測定された (計 2 群 2 匹)。ノンコンパートメントモデルで算出された PK パラメータは表 3-7 のとおりであり、本薬投与後の $t_{1/2}$ は、雌雄のいずれにおいても、ベネフィクス又は血漿由来 FIX 製剤投与後の公表文献 (*Thromb Haemost* 73:101-105, 1994、*Blood* 88: 2603-2610, 1996、*Thromb Haemost* 87: 824-830, 2002) における $t_{1/2}$ の値 (13.2~18.9 時間) と比べて 3 倍程度長かった。

表 3-7 : 血友病 B イヌにおける PK パラメータ (ノンコンパートメントモデル)

	FIX 抗原			FIX 活性		
	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0→∞} (µg · hr/mL)	C _{max} (IU/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0→∞} (IU · hr/mL)
血友病 B イヌ (雄)	17.9	37.5	311.6	0.68	37.7	21.7
血友病 B イヌ (雌)	23.8	57.4	291.3	1.03	38.8	15.6

④FcRn 欠損マウス及び hFcRn 導入マウス単回投与試験 (4.2.2.2.4 : R-FIX-025 試験)

本薬の $t_{1/2}$ 延長のメカニズムの検討として、FcRn 欠損マウス及びヒト FcRn 導入マウスを用いた単回投与試験が実施された。FcRn 欠損マウス及びヒト FcRn 導入マウス (雌又は雄 4 匹/群) に本薬 250 IU/kg 又はベネフィクス 200 IU/kg が静脈内投与された。被験薬投与後 0.25 から 168 時間の間の 7 測定時点における血漿中の FIX 抗原濃度が測定された (計 4 群/8 匹)。FcRn 欠損マウスにおいて、本薬及びベネフィクスの $t_{1/2}$ は、それぞれ 22.8 ± 4.2 及び 16.5 ± 3.0 時間であった。また、本薬の $t_{1/2}$ をベネフィクスと同様に、投与 24 から 96 時間までのデータを基に算出した場合には、16.8 時間であった。一方、ヒト FcRn 導入マウスにおいて、本薬及びベネフィクスの $t_{1/2}$ は、それぞれ 53.0 ± 6.6 及び 14.2 ± 2.9 時間であり、本薬の $t_{1/2}$ はベネフィクスに比べて 3 倍以上長かった。ヒト FcRn 導入マウスと FcRn 欠損マウスのデータを比較すると、ベネフィクスの $t_{1/2}$ は両マウスで同程度であったが、本薬の $t_{1/2}$ はヒト FcRn 導入マウスでより長かった。以上より、本薬の $t_{1/2}$ の延長は、ヒト FcRn に結合することによるものと考えられると申請者は考察している。

2) 反復投与

① ラット 4 週間反復投与試験 (4.2.3.2.3 : N102010)

ラット (雌雄各 3 匹/群) に、本薬が 0 (溶媒)、50、200 又は 1000 IU/kg の用量で 4 日毎に 4 週間静脈内投与された。投与開始 1 日目及び 29 日目の本薬投与前、投与後 0.25、1、8、24、48、72、96、120 及び 144 時間における血漿中の FIX 抗原濃度が測定された (計 2 群 120 匹)。ノンコンパートメントモデルによる PK 解析の結果、投与開始 1 日目の C_{max} 及び AUC は、より高い用量群で高い値を示した。t_{1/2} は用量の違いによる影響は認められなかった。投与開始 29 日目では、1 日目に比べ、いずれの用量群においても AUC の減少及び CL の増加が認められた。本薬に対する抗体の産生は、投与開始後 29 日までに 50、200 及び 1000 IU/kg 群でそれぞれ 3/24 匹、10/24 匹及び 16/24 匹に認められた。以上の結果について、反復投与に伴う AUC の減少及び CL の増加は、本薬に対する抗体の産生と関連しているものと考えられると申請者は考察している。

②カニクイザル 5 週間反復投与試験 (4.2.3.2.4 : N102011)

カニクイザルに本薬が 0 (溶媒)、50、200 及び 1000 IU/kg の用量で週 1 回、5 週間静脈内投与された (溶媒及び 1000 IU/kg 投与群 : 雌雄各 5 匹/群、50 及び 200 IU/kg 投与群 : 雌雄各 3 匹/群、計 32 匹)。投与開始 1 日目及び 30 日目の本薬投与前、並びに投与後 0.25、1、8、24、48、72、96、120 及び 168 時間における血漿中の FIX 抗原濃度及び本薬に対する抗体の濃度が ELISA 法によって測定された。ノンコンパートメントモデルによる PK 解析の結果、投与開始 1 日目の C_{max} 及び AUC は、より高い用量群で高い値を示し、用量依存的な曝露量の増加が認められた。 $t_{1/2}$ 及び CL は性差、用量による差は認められなかった。本薬に対する抗体の産生は、投与開始 30 日目までに 50、200 及び 1000 IU/kg 群でそれぞれ 1/6 匹、2/6 匹、9/10 匹に認められた。抗体産生が認められた個体では、 C_{max} は投与開始 1 日目及び 30 日目で同程度であったが、30 日目の AUC₀₋₂₄ (投与後 24 時間までの AUC) が 1 日目と比べて低下している個体が多く認められた。以上の結果について、反復投与に伴う AUC₀₋₂₄ の減少は、本薬に対する抗体の産生と関連しているものと申請者は考察している。

③カニクイザル 27 週間反復投与試験 (4.2.3.2.6 : N102015)

カニクイザルに本薬が 0 (溶媒)、50、200 及び 1000 IU/kg の用量で週 1 回、27 週間静脈内投与された (溶媒及び 1000 IU/kg 投与群 : 雌雄各 6 匹/群、50 及び 200 IU/kg 投与群 : 雌雄各 4 匹/群、計 40 匹)。投与開始 1 及び 183 日目には本薬投与前、並びに投与後 0.25、1、8、24、48、72、96、120 及び 168 時間に、投与開始 29 及び 92 日目には本薬投与前、並びに投与後 0.25、1、8 及び 24 時間の血漿中の FIX 抗原濃度、及び本薬に対する抗体の濃度が ELISA 法によって測定された。ノンコンパートメントモデルによる PK 解析の結果、投与開始 1 日目の C_{max} 及び AUC は、より高い用量群で高い値を示し、用量依存的な曝露量の増加が認められた。 $t_{1/2}$ 及び CL は性差、用量による差は認められなかった。反復投与後の PK パラメータが算出可能だった 1000 IU/kg 群において、投与開始 1、29、92 及び 183 日目の本薬の C_{max} に変化は認められなかったが、 $t_{1/2}$ は反復投与に伴って短縮が認められた。

以上の結果について、1000 IU/kg 群では投与開始 183 日目までに 11/12 匹で本薬に対する抗体の産生が認められたことから、 $t_{1/2}$ の短縮は、抗体産生により本薬の消失が速くなったことによるものと考えられると申請者は考察している。

(2) 分布

分布に関する試験は実施されていない。

(3) 代謝

代謝に関する試験は実施されていない。

(4) 排泄

排泄に関する試験は実施されていない。

<審査の概略>

機構は、提示された本薬の薬物動態試験成績から、本邦既承認の遺伝子組換え FIX 製剤であるベネフィクスより $t_{1/2}$ は長く、異なる薬物動態プロファイルを有する FIX 製剤であると考えられる。

本薬について検討されていない分布、代謝及び排泄について、申請者は以下のように説明している。

^{125}I で標識した本薬の FIX 活性の比活性は 80~100% が失活し、不安定であったことから、標識による本薬の構造変化が考えられたため、分布に関する試験は実施していない。

文献等を踏まえた考察で、本薬の分布は、内在性 FIX と同様に、FIX 分子と親和性のある IV 型コラーゲンを介して血管内皮細胞周囲へ分布すると考えられる。また、本薬には Fc 領域が融合しているため、妊婦への投与においては、FcRn を介した胎盤通過性により胎児へ移行する可能性があり (*Nat Rev Immunol.* 7:715-725, 2007)、妊婦又は妊娠の可能性のある女性への投与に関する注意喚起を使用上の注意に記載する予定である。内在性 FIX と同様に、本薬はタンパク質であることから、ペプチド及びアミノ酸に代謝された後に排泄されると考える。

機構は、以上の申請者の説明及び「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について」(平成 24 年 3 月 23 日付薬食審査発 0323 第 1 号)(以下、「ICH-S6 (R1)」)を踏まえ、本薬の分布、代謝及び排泄に関して動物を用いた新たな検討を実施する意義は低いと考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験及び局所刺激性試験が実施された。

(1) 単回投与毒性試験

本薬の急性毒性は、ラット及びカニクイザルにおける反復投与毒性試験の初回投与後に評価され、試験の概要は以降の「(2) 反復投与毒性試験」の項に記載する。なお、当該試験において、本剤に起因した死亡例は認められず、概略の致死量は 1000 IU/kg 超(ラット及びカニクイザル静脈内投与)と考えられた。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 4 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2.3 : N102010 試験)

雌雄ラット(10 匹/群、0 及び 1000 IU/kg は 15 匹/群)に、本薬 0(溶媒群)、50、200 及び 1000 IU/kg が、週 2 回 4 週間静脈内投与された。いずれの群にも死亡はなく、本薬投与の影響は認められなかった。無毒性量は、1000 IU/kg と考えられた。

2) カニクイザル 5 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2.4 : N102011 試験)

雌雄カニクイザル(3 匹/群、0 及び 1000 IU/kg は 5 匹/群)に、本薬 0(溶媒群)、50、200 及び 1000 IU/kg が、週 1 回 5 週間静脈内投与された。1000 IU/kg 群で、1、3 及び 5 回目の投与 1 時間後にプロトロンビン時間の延長が認められたが、各投与後 8 時間目の測定までに回復した一過性の変動であり、無毒性量は 1000 IU/kg と考えられた。

3) カニクイザル 27 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2.6 : N102015 試験)

雌雄カニクイザル (4 匹/群、0 及び 1000 IU/kg は 6 匹/群) に、本薬 0 (溶媒群)、50、200 及び 1000 IU/kg が、週 1 回 27 週間静脈内投与された。1000 IU/kg 群では、雄 2 匹に試験第 29 日 (投与 5 回目) 及び試験第 57 日目 (投与 9 回目) の投与後に、顔面、耳介、鼻及び陰囊部位に赤色斑点が認められた。当該所見は、本薬投与後、数時間以内に発現し、4 日後までには消失した。本薬に対する抗体産生は、試験第 29 日目 (投与 5 回目) までに全ての用量群で認められた。1000 IU/kg 群で認められた赤色斑点の所見は、本薬に対する抗体産生に関連した過敏反応と考えられたが、軽度な所見であると判断され、無毒性量は 1000 IU/kg と考えられた。

(3) 遺伝毒性試験

本薬は、リンカー等を介在させずにヒト免疫グロブリン G₁ の Fc 領域と FIX とを融合した製剤であることから、生体構成物質以上の遺伝毒性についての懸念は想定されないとして、ICH-S6 (R1) を踏まえ、本薬の遺伝毒性試験は実施されていない。なお、参考資料として、本剤の Fc 領域と同一のアミノ酸配列を持つ Fc 融合タンパク質製剤 (alefacept) を用いて実施された *in vitro* 試験である、細菌を用いた復帰突然変異試験 (4.2.3.3.1.1) 及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験 (4.2.3.3.1.2) の試験成績が提出された。いずれの試験結果も陰性であり、本薬の Fc 領域部分の遺伝毒性はないと判断されている。

(4) がん原性試験

カニクイザル 27 週間静脈内投与試験 (N102015 試験) において本薬投与による過形成又は前がん病変等の増殖性病変は認められておらず、本薬の構造及び既存の FIX 製剤での使用状況からも、がん原性への懸念は想定されないとして、ICH-S6 (R1) も踏まえ本剤のがん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は実施されていない。なお、ラット 4 週間、カニクイザル 5 週間及び 27 週間の各静脈内投与試験 (N102010 試験、N102011 試験及び N102015 試験) において、雄性生殖器 (精巣、精巣上体、前立腺及び精嚢) 及び雌性生殖器 (卵巣、子宮及び膣) に、本薬投与に関連した異常は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験 (4.2.3.6.1 : ASL00018)

雄ウサギ (10 匹/群) の左耳介に本薬の凍結乾燥剤 (566 IU/mL) 又は本薬の凍結液剤 (315 IU/mL) が、各々単回静脈内投与 (0.35mL/kg) 及び単回静脈内周囲投与 (0.15mL/匹) された (投与部位計 2 か所/片耳)。また、右の耳介には、本薬と同様に生理食塩液が単回静脈内及び単回静脈内周囲投与された。本薬の種類及び投与経路によらず、投与に起因した毒性学的に意義のある所見は認められなかった。

また、ラット 4 週間、カニクイザル 5 週間及び 27 週間の各静脈内投与試験 (N102010 試験、N102011 試験及び N102015 試験) においても、投与部位の肉眼的検査及び病理組織学的検査所見に、本薬投与に起因した影響は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、実施された毒性試験において観察された所見については、全身毒性及び局所刺激性の観点ともに特段の問題はないものと判断した。また、遺伝毒性及びがん原性試験が実施されていないことについて、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

生殖発生毒性試験を実施していないことについて、申請者は以下のように説明した。

血液凝固亢進状態は、子宮胎盤循環における血栓形成の原因となり、胎児の不育症のリスク要因となることが知られている。したがって、正常動物を使用した血液凝固因子の生殖発生毒性試験の評価に影響する可能性があり、動物モデルに異種タンパク質を過量投与する本薬の生殖発生毒性試験では、妊婦に臨床用量の本薬を投与した時の血栓形成と関連した生殖発生毒性が発現するリスクを正確に予測することはできないと考える。正常動物を用いた生殖発生毒性試験は必要ないと考えるが、添付文書においては、妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すべきであることを注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

抗リン脂質抗体症候群の流産発症原因の一つとして、血栓形成が推定されており (*Nat Rev Rheumatol* **7**: 330-39, 2011)、また、血液凝固第 XII 因子 (*Obstetrics & Gynecology* **109**: 1146-55, 2007) 等の低下による血栓形成が不育症のリスク要因の一つとして知られている。したがって、本薬の正常動物への過量投与による凝固亢進により個体発生に関係する毒性が発現するリスクは想定可能とする申請者の説明は理解できることから、生殖発生毒性試験を実施しなかったことは受入れ可能と判断した。本薬の臨床用量での生殖発生毒性については、既存の FIX 製剤の臨床使用の経験を考慮すると、臨床用量で生殖発生毒性が発現するリスクは低いと考察できるものの、本薬は既存の FIX 製剤と異なり、本薬の Fc 領域部分と FcRn との結合を介して胎盤を通過する可能性があることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すべきである旨を注意喚起する必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

血漿中の血液凝固第 IX 因子 (以下、「FIX」) 活性は、活性化部分トロンボプラスチン時間 (以下、「APTT」) の凝固一段法により測定され、定量下限値は 0.01 IU/mL であった。また、血漿中のエフトレノナコグ アルファ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) 抗原濃度は、ELISA 法又は DNA 結合抗体を使用した ELISA 法 (以下、「イムノ PCR 法」) により測定され、定量下限値は ELISA 法で [REDACTED]、イムノ PCR 法で [REDACTED] であった。内因性 FIX 濃度は、ELISA により測定され、定量下限値は [REDACTED] であった。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

臨床薬理試験に関する評価資料として、血友病 B 患者を対象とした海外第 I / II 相試験 (5.3.3.2.1 : SYN-FIXFc-07-001 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (5.3.5.2.1 : 998HB102 試験) の成績が提出された。これらの試験成績で得られたデータを用いた母集団薬物動態解析 (5.3.3.5.1) の

結果が併せて提出されている。また、参考資料として、血友病 B の小児患者を対象とした海外第 III 相試験で得られた薬物動態データの間解析結果（5.3.5.2.4：9HB02PED 試験）が提出された。

以下、特に記載がない場合、数値は平均値±標準偏差で示す。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた検討は実施されていない。

(2) 健康成人における検討

健康成人における検討は実施されていない。

(3) 患者における検討

1) 海外第 I / II 相試験（5.3.3.2.1：SYN-FIXFc-07-001 試験<■■■年■■月～■■■年■■月>）

FIX 製剤による治療歴のある（FIX 製剤の曝露日数が 150 日以上）、インヒビターを保有しない 18 歳以上の重症型（FIX 活性値が 2%以下）血友病 B 患者 14 例（1、5、12.5 及び 25 IU/kg 投与例各 1 例、50 及び 100 IU/kg 投与例各 5 例）を対象に、本薬 1、5、12.5、25、50 又は 100 IU/kg が単回静脈内投与された。安全性のみを評価することとされていた 1 IU/kg 及び 5 IU/kg の投与例を除く 12 例で、本薬投与前、投与直後、投与後 0.25、1、3、6、9、24、48、72、96、120、168 及び 240 時間における FIX 活性及び本薬抗原濃度が測定された。

FIX 活性について、2-コンパートメントモデルによる PK 解析の結果、最高血漿中 FIX 活性（以下、「 C_{max} 」）及び時間 0 から無限大までの活性-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{inf} 」）に用量に依存した上昇が認められた（表 4-1）。分布相の半減期（以下、「 $t_{1/2\alpha}$ 」）は用量間でばらつきが認められたが、消失相の半減期（以下、「 $t_{1/2\beta}$ 」）に用量に依存した変化は認められず、検討した用量範囲（25～100 IU/kg）において、 $t_{1/2\beta}$ は 56.7±10.4 時間であった。FIX 活性がベースラインを 1%（1 IU/dL）上回るレベルが維持される時間の予測値（以下、「Time 1%」）は、25、50 及び 100 IU/kg で、それぞれ 7.3 日、10.1 日及び 12.3 日であった。クリアランス（以下、「CL」）、定常状態の分布容積（以下、「 V_{ss} 」）、平均滞留時間（以下、「MRT」）に用量に依存した変化は認められなかった。

表 4-1：FIX 活性に基づく PK パラメータ（2-コンパートメントモデル）

投与量 ¹ (IU/kg)	N	C_{max} (IU/dL)	AUC_{inf} (h*IU/dL)	CL (mL/h/kg)	$t_{1/2\alpha}$ (hr)	$t_{1/2\beta}$ (hr)	MRT (hr)	V_{ss} (mL/kg)	FIX 上昇値 (IU/mL) / (IU/kg)
25	1	20.4	766	3.56	0.61	53.5	76.2	271	0.77
50	5	47.5±12.9	1700±548	3.44±0.83	3.31 ±3.1	57.6 ±8.3	77.0 ±6.8	262±54.2	0.87±0.21
100	5	98.5± 7.8	4020±986	2.84±0.66	10.3 ±5.6	56.5 ±14.1	65.9 ±10.3	183±27.9	1.02±0.11

N：被験者数

1：12.5 IU/kg の投与例は、評価可能な FIX 活性が投与後 96 時間までしか得られず、解析に含まれない

本薬抗原濃度についても 2-コンパートメントモデルによる PK 解析を行った結果、FIX 活性に基づく PK 解析と概ね同様の結果が得られた。 $t_{1/2\alpha}$ 、 $t_{1/2\beta}$ 及び MRT は、FIX 活性に基づく PK 解析結果に比べて長かったが、当該結果は、ELISA 法による抗原濃度測定の検出感度が凝固一段法による FIX 活性測定に比べて高いことによるものと申請者は説明している。

2) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1 : 998HB102 試験< 年 月～ 年 月 >)

本試験の Arm 1 における逐次的 PK サブグループでは、FIX 製剤による治療歴のある (FIX 製剤の曝露日数が 100 日以上)、インヒビターを保有しない 12 歳以上の重症型 (FIX 活性値が 2%以下) 血友病 B 患者 22 例を対象に、ベネフィクス 50 IU/kg が単回静脈内投与された後、5 日間以上のウォッシュアウト期間において本薬 50 IU/kg が単回静脈内投与された。ベネフィクスの投与前、投与後 10 分、並びに 1、3、6、24、48、72 及び 96 時間、本薬の投与前、投与後 10 分、並びに 1、3、6、24、48、72、96、144、168、192 及び 240 時間における FIX 活性が測定された。

FIX 活性値に基づき算出された本薬の CL、 $t_{1/2\beta}$ 、MRT 及び用量正規化 FIX 活性-時間曲線下面積 (以下、「DNAUC」) は、それぞれベネフィクスの 0.50 倍、2.43 倍、2.39 倍及び 1.99 倍であった (表 4-2)。Time 1% は、本薬でベネフィクスの 2.21 倍であった。本薬の FIX 上昇値の平均値は、1 IU/kg 当たり 0.92 と 1 IU/dL に近い値を示した。投与開始後 26 週時の PK データが得られた 21 例について、初回投与時の PK データとの比較を行ったところ、反復投与による薬物動態への影響は認められなかった。

また、本試験で得られた FIX 活性のデータについて、ノンコンパートメントモデルによる解析を行ったところ、2-コンパートメントモデルと同様の結果が得られた。

表 4-2 : 本薬及びベネフィクスの FIX 活性に基づく PK パラメータ
(幾何平均値 [95%信頼区間]、2-コンパートメントモデル)

	本薬 (N=22)	ベネフィクス (N=22)	個体内比 (本薬/ベネフィクス)
C_{max} (IU/dL)	40.81 [33.60, 49.58]	43.08 [36.69, 50.59]	0.95 [0.81, 1.11]
DNAUC (h*IU/dL)	31.32 [27.88, 35.18]	15.77 [14.02, 17.74]	1.99 [1.82, 2.17] *
CL (mL/h/kg)	3.19 [2.84, 3.59]	6.34 [5.64, 7.13]	0.50 [0.46, 0.55] *
$t_{1/2\alpha}$ (hr)	5.03 [3.20, 7.89]	2.41 [1.62, 3.59]	2.09 [1.18, 3.68]
$t_{1/2\beta}$ (hr)	82.12 [71.39, 94.46]	33.77 [29.13, 39.15]	2.43 [2.02, 2.92] *
MRT (hr)	98.60 [88.16, 110.29]	41.19 [35.98, 47.15]	2.39 [2.12, 2.71] *
V_{ss} (mL/kg)	314.8 [277.8, 356.8]	261.1 [222.9, 305.9]	1.21 [1.06, 1.38]
FIX 上昇値 (IU/dL) / (IU/kg)	0.92 [0.77, 1.10]	0.95 [0.82, 1.10]	0.97 [0.84, 1.12]
Time 1% (日)	11.22 [10.20, 12.35]	5.09 [4.58, 5.65]	2.21 [2.04, 2.39] *
Time 3% (日)	5.77 [5.07, 6.57]	2.83 [2.57, 3.12]	2.04 [1.87, 2.21] *

N : 被験者数

Time 3% : FIX 活性がベースラインを 3% (3 IU/dL) 上回るレベルが維持される時間の予測値

* : 分散分析モデルによる p 値<0.001

本試験には、日本人被験者 6 例 (Arm 1 : 4 例 (うち逐次的 PK サブグループ 2 例)、Arm 2 : 2 例) が登録され、Arm 1 の 4 例には本薬 50 IU/kg、Arm 2 の 2 例には本薬 100 IU/kg が単回静脈内投与された。用量を 50 IU/kg に正規化した日本人被験者の PK パラメータについて、Arm 1 の逐次的 PK サブグループの外国人被験者 (20 例) との比較を行った結果、いずれの PK パラメータも同程度であった (表 4-3)。

表 4-3 : 本薬の FIX 活性に基づく日本人被験者及び外国人被験者の PK パラメータ
(幾何平均値 [95%信頼区間]、ノンコンパートメントモデル)

	日本人被験者 (N=6)	外国人被験者 (N=20)
DNAUC (h*IU/dL)	30.14 [23.55, 38.57]	32.25 [28.92, 35.98]
CL (mL/h/kg)	3.32 [2.59, 4.25]	3.10 [2.78, 3.46]
$t_{1/2}$ (hr)	79.37 [59.39, 106.08]	77.98 [69.68, 87.26]
MRT (hr)	83.46 [67.20, 103.66]	96.78 [86.48, 108.31]
V_{ss} (mL/kg)	276.9 [221.6, 346.1]	300.1 [270.7, 332.6]
FIX 上昇値 (IU/dL) / (IU/kg)	0.92 [0.75, 1.13]	0.94 [0.77, 1.14]

N : 被験者数

3) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.4 : 9HB02PED 試験< 年 月 日 ~実施中 (データカットオフ : 年 月 日) >) (参考資料)

FIX 製剤による治療歴のある (FIX 製剤の曝露日数が 50 日以上) 、インヒビターを保有しない 12 歳未満の重症型 (FIX 活性値が 2%以下) 血友病 B 患者 18 例を対象に、ベースライン時 (本薬投与開始 28±7 日前) に 50 IU/kg の前治療 FIX 製剤 (本邦未承認の製剤も含む) が投与され、投与前、投与後 0.5、3、10、24 及び 48 時間の FIX 活性が測定された。また、本薬投与開始 1 日目に本薬 50 IU/kg が単回静脈内投与され、投与前、投与後 0.5、3、10、24、72、120 及び 128 時間の FIX 活性が測定された。ノンコンパートメントモデルによる本薬の PK 解析結果は表 4-4 のとおりであった。また、本薬と前治療 FIX 製剤の両方の PK データが得られた 15 例について、個々の症例で PK パラメータの比 (本薬/前治療 FIX 製剤) が算出された。その結果、 $t_{1/2}$ の比の範囲は 2.91 ~7.89、CL の比の範囲は 0.29~0.77 であったことから、申請者は、年齢によらず $t_{1/2}$ が延長し、CL が減少する傾向が認められた旨を説明している。

(4) 母集団薬物動態解析 (5.3.3.5.1)

海外第 I / II 相臨床試験 (SYN-FIX-07-001 試験) 及び国際共同第Ⅲ相臨床試験 (998HB102 試験)、それぞれ 12 例及び 123 例で検討されたベースライン時の PK プロファイル、並びに 998HB102 試験の逐次的 PK サブグループ 21 例の投与開始後 26 週時の PK プロファイルから、計 1,400 の FIX 活性測定データを用い、NONMEM VII (Ver.1.0) によって母集団薬物動態解析が実施された。当該解析は 3-コンパートメントモデルで検討され、本薬の PK プロファイルに対する共変量として、年齢、人種、体重、血液型、免疫グロブリン G₁ 値、アルブミン、ヘマトクリット、ヒト免疫不全ウイルス及び C 型肝炎ウイルス感染症の疾患状態、FIX の遺伝子型について評価された。その結果、体重以外の共変量については本薬の PK プロファイルとの相関性は認められなかった。また、体重を共変量として組み込んだモデルで認められた CL 及び V₁ (中央コンパートメントの分布容積) の個体内変動の減少率は 3.4%及び 2.5%であり、本薬の PK プロファイルに対する体重の影響は少ないと考えられた。

母集団薬物動態解析による CL、V₁ 及び V_{ss} の推定値 (体重を 73kg として算出) は、それぞれ 2.39dL/h、71.4dL 及び 198.3dL であり、2-コンパートメントモデルによる解析結果と類似していた。

(5) 薬物相互作用の検討

薬物相互作用の検討は実施されていない。

(6) 薬力学試験

薬力学試験は実施されていない。

<審査の概略>

申請者は、年齢が本薬の薬物動態に及ぼす影響について、以下のように説明している。

998HB102 試験及び参考資料である 9HB02PED 試験で得られた PK 解析結果から、既存の FIX 製剤と比べて $t_{1/2}$ の延長及び CL の減少が認められるという本薬の薬物動態学的な特性は、全ての年齢層で確認されたものとする。12 歳未満では、12 歳以上と比べ、DNAUC 及び FIX 上昇値が

低下し、クリアランスが増加する傾向が認められたものの（表 4-4）、当該傾向は、既存の遺伝子組換え FIX 製剤でも同様に示されている（ベネフィクス米国添付文書）。12 歳未満の小児に本薬を投与する際には、PK パラメータの相違も考慮して用量及び投与間隔を調節する必要があると考える。

表 4-4：年齢層別の PK パラメータ（幾何平均値 [95%信頼区間]、ノンコンパートメントモデル）

	998HB102 試験		9HB02PED 試験	
	18 歳以上 (N=109)	12 歳以上 18 歳未満 (N=11)	6 歳以上 12 歳未満 (N=13)	6 歳未満 (N=5)
DNAUC (h*IU/dL)	32.44 [30.95, 34.00]	29.50 [25.13, 34.63]	28.50 [24.43, 33.23]	22.94 [18.71, 28.11]
CL (mL/h/kg)	3.08 [2.94, 3.23]	3.39 [2.89, 3.98]	3.51 [3.01, 4.09]	4.36 [3.56, 5.34]
t _{1/2} (hr)	76.36 [73.04, 79.83]	82.22 [72.30, 93.50]	70.43 [61.05, 81.24]	63.61 [42.09, 96.14]
MRT (hr)	88.30 [84.72, 92.03]	93.46 [81.77, 106.81]	82.51 [72.72, 93.63]	79.00 [60.37, 103.38]
V _{ss} (mL/kg)	272.2 [258.3, 286.8]	316.8 [267.4, 375.5]	289.8 [237.5, 353.5]	344.4 [276.4, 429.2]
FIX 上昇値 (IU/dL) / (IU/kg)	0.96 [0.91, 1.03]	0.85 [0.68, 1.06]	0.72 [0.61, 0.84]	0.59 [0.49, 0.71]

N：被験者数

機構は、以下のように考える。

998HB102 試験の結果から、本薬はベネフィクスよりも長い消失半減期を有することが示されており、既存の FIX 製剤と比較して、状況によっては投与回数の低減が期待できるものと考えられる。一部の PK パラメータは、年齢に伴って変化する傾向が認められているものの、本薬の用量及び投与間隔は、年齢にかかわらず、出血の部位や程度、患者の状態等に応じて、実臨床では個々に決定されることから、小児のみならず、成人においても調節が必要と考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、海外第 I / II 相試験 1 試験、国際共同第 III 相試験 1 試験の成績が提出された。また、参考資料として、海外第 III 相試験 1 試験、国際共同第 III 相試験 1 試験の成績が提出された。臨床試験の一覧を表 4-5 に示す。

表 4-5 : 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

地域	試験名	相	対象	投与被験者数	用法・用量の概略
評価資料					
海外	SYN-FIXFc-07-001	I / II	重症血友病 B 患者 (18 歳以上)	14 例 本薬 1、5、12.5、25 IU/kg 各 1 例、本薬 50 及び 100 IU/kg 各 5 例	本薬 1、5、12.5、25、50 又は 100 IU/kg を単回投与。
国際共同	998HB102 (B-LONG)	III	重症血友病 B 患者 (12 歳以上)	123 例 Arm 1 : 63 例 Arm 2 : 29 例 Arm 3 : 27 例 Arm 4 : 12 例 (Arm 4 のみ : 4 例、Arm 4→Arm 1 : 2 例、他 Arm→Arm 4 : 6 例)	Arm 1 : 本薬 50 IU/kg を週 1 回投与。投与量は、血漿中の目標 FIX 活性トラフ値がベースラインの 1~3%以上となるよう調整可能。 Arm 2 : 本薬 100 IU/kg を 10 日ごとに投与。投与間隔は、血漿中の目標 FIX 活性トラフ値がベースラインの 1~3%以上となるよう調整可能。 Arm 3 : 急性出血時に症状に応じ本薬 20~100 IU/kg を投与。 Arm 4 : 周術期、術後リハビリテーション期間中に、必要に応じ本薬 40~100 IU/kg を投与。
参考資料					
海外	9HB02PED	III	重症血友病 B 患者 (12 歳未満)	13 例 (データカットオフ : ■年■月■日)	定期的な投与 : 本薬 50~60 IU/kg を週 1 回投与。PK データが得られた後、推奨用量を決定。 手術時投与 : PK データ、手術の種類、被験者の状態等を考慮して決定した用量を投与。
国際共同	9HB01EXT	III	998HB102 試験、9HB02PED 試験を完了した血友病 B 患者	87 例 (データカットオフ : ■年■月■日)	定期的な投与 : ①本薬 20~100 IU/kg を週 1 回投与、あるいは②約 100 IU/kg を 8~16 日に 1 回又は 1 か月に 2 回投与。①②の投与が最適ではない場合、個々の患者に応じて用法・用量を調整。 急性出血時投与 : 臨床症状等に応じて決定した用量を投与。 手術時投与 : 手術の種類に応じて決定した用量を投与。

評価資料の概略を以下に示す。

(1) 海外第 I / II 相試験 (5.3.3.2.1 : SYN-FIXFc-07-001 試験<■年■月~■年■月>)

FIX 製剤による治療歴のある (FIX 製剤の曝露日数が 150 日以上)、インヒビターを保有しない 18 歳以上の重症型 (FIX 活性値が 1%以下 (重症血友病 B の診断基準が FIX 活性値 2%以下である欧州、カナダ等の地域の患者を組入れ可能とするため、試験実施中に「2%以下」に変更された)) 血友病 B 患者 (目標症例数 : 10 例) を対象に、本薬の安全性及び薬物動態を検討することを目的とした非無作為化非盲検用量漸増試験が海外 7 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1、5、12.5、25、50 又は 100 IU/kg を単回投与することとされた。本薬 1 IU/kg の投与から開始し、投与 72 時間後までの安全性が確認された後に次用量の投与が開始された。

なお、本試験における薬物動態の検討結果については、「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項に記載した。

本試験に組み入れられて治験薬が投与された 14 例 (1、5、12.5 及び 25 IU/kg : 各 1 例、50 及び 100 IU/kg : 各 5 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、治験期間中に1件以上の有害事象が認められた症例の割合は50.0% (7/14例)であった。治験期間中に、因果関係が「関連あり」又は「関連の可能性あり」とされた有害事象(以下、「副作用」)は、1例2件(50 IU/kg群:味覚異常、頭痛各1件)に認められた。治験期間中に重篤な有害事象は2例2件(50 IU/kg群:腹部癒着1件、100 IU/kg群:うつ1件)に認められたが、治験薬との因果関係は「関連なし」とされた。治験期間中の死亡は報告されなかった。

(2) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1: 998HB102 (B-LONG) 試験<■■■年■月〜■■■年■月>)

FIX製剤による治療歴のある(FIX製剤の曝露日数が100日以上)、インヒビターを保有しない12歳以上の重症型(FIX活性値が2%以下)血友病B患者(目標症例数:75例(インヒビター発現評価に関する米国食品医薬品局(以下、「FDA」)からの指摘に基づいて、本薬の曝露日数が50日以上となる被験者を十分に確保するため、試験実施中に100例に変更された))を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非無作為化非盲検試験が、日本を含む17か国(50施設)で実施された。

本試験は、用法・用量の異なるArm 1、Arm 2、Arm 3及びArm 4の4投与群から構成された。用法・用量については、以下のとおりとされた。

Arm 1: PK評価のためにベネフィクス 50 IU/kgを単回投与した後、本薬 50 IU/kgを単回投与(逐次的PKサブグループ)、又は本薬 50 IU/kgを単回投与(非逐次的PKサブグループ)した後、出血の予防を目的として、本薬 40 IU/kg (SYN-FIXFc-07-001試験における薬物動態の詳細な評価結果を踏まえ、試験実施中に「50 IU/kg」に変更された)を開始用量とし、週1回、52週まで投与することとされた。投与量は、PK評価の結果から血漿中FIX活性トラフ値がベースラインの1%以上(目標トラフ値を明確にするため、試験実施中に「1~3%以上」に変更された)となるよう調整が可能とされた。

Arm 2: PK評価のために本薬 100 IU/kgを単回投与した後、出血の予防を目的として、本薬 100 IU/kgを10日毎に、26週以上、曝露日数が50日となるまで投与することとされた。投与間隔は、PK評価の結果から血漿中FIX活性トラフ値がベースラインの1%以上(目標トラフ値を明確にするため、試験実施中に「1~3%以上」に変更された)となるよう調整が可能とされた。

Arm 3: PK評価のために本薬 50 IU/kgを単回投与した後、急性出血時の止血を目的として、出血エピソードの重症度により、軽症出血に対しては本薬 20~30 IU/kg、中等症出血に対して25~80 IU/kg、重症出血に対して50~100 IU/kgを投与することとされた。Arm 3においても年間出血エピソード回数に関する情報を得るため、投与期間は52週までとされた。

Arm 4: 大手術が必要となった被験者が登録された。PK評価のために本薬 50 IU/kgを単回投与した後、周術期及び術後リハビリテーション期間中に、必要に応じて本薬 40~100 IU/kg投与することとされた。なお、本試験における薬物動態の検討結果については、「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項に記載した。

本試験には123例(Arm 1:63例、Arm 2:29例、Arm 3:27例、Arm 4:12例(Arm 4のみに参加:4例、Arm 4からArm 1に移行:2例、Arm 1からArm 4に移行:5例、Arm 3からArm 4に移行:1例。2つのArmに登録された症例は重複して集計されている))が組み入れられ、全例が安全性解析対象集団及びFAS(Full Analysis Set)とされた。Arm 1の開始用量が50 IU/kgに

変更される前に組み入れられた被験者は1例のみであること、以降の用量は適宜調整可能とされていたことから、有効性及び安全性評価への影響はないと考える旨を申請者は説明している。

日本人被験者は、Arm 1 に4例、Arm 2 に2例組み入れられ、Arm 3 及び Arm 4 に組み入れられた日本人患者はいなかった。

被験者当たりの治験薬の曝露日数（平均値±標準偏差）は、41.8±19.4日（範囲：1～105日）であった。

本試験における有効性の主要評価項目は、試験計画時は Arm 1 及び Arm 2 の年間出血エピソード回数を記述的に評価することであったが、試験実施中に FDA の指摘に基づき、Arm 1 及び Arm 2（出血の予防を目的とした投与）と Arm 3（出血時の止血を目的とした投与）の年間出血エピソード回数を比較することに変更された。年間出血エピソード回数について、初めに Arm 1 と Arm 3 の比較を行い、有意差が認められた場合には、次に Arm 2 及び Arm 3 の比較を行うこととされた。

有効性の主要評価項目である Arm 1、Arm 2 及び Arm 3 の年間出血エピソード回数は表 4-6 のとおりであった。年間出血エピソード回数は、Arm 1 及び Arm 2 のいずれも Arm 3 と比較して有意に低かった。

表 4-6：年間出血エピソード回数（回／人・年）の群間比較（FAS）

	Arm 1 (N=63)	Arm 2 (N=29)	Arm 3 (N=27)
出血エピソード発現例数	61	26	27
出血エピソード回数	167	67	402
年間出血エピソード回数 [95%信頼区間] ¹	3.12 [2.46, 3.95]	2.40 [1.67, 3.47]	18.67 [14.01, 24.89]
年間出血エピソード回数の群間比（減少率） ¹ [95%信頼区間]	0.17 (83%) [0.11, 0.24]	0.13 (87%) [0.08, 0.20]	-
p 値 ¹	<0.001	<0.001	-

N：被験者数

1：投与群を固定効果、評価期間の日数の対数をオフセットとした負の二項回帰モデル

また、年間出血エピソード回数（出血エピソード回数／評価期間の日数×365.25）の中央値（最小値、最大値）は、Arm 1、Arm 2 及び Arm 3 でそれぞれ 3.0（0.0, 12.8）、1.4（0.0, 8.9）及び 17.7（2.2, 41.6）回／人・年であった。

日本人集団では、Arm 1（4例）及び Arm 2（2例）でそれぞれ 3.3（2.1, 5.6）及び 4.3（0.0, 8.6）回／人・年であった。

有効性の副次評価項目として、Arm 1、Arm 2 及び Arm 3 の出血時の止血を目的とした投与の有効性が表 4-7 の4段階の評価基準を用いて評価された。評価は1回目投与8～12時間後に実施された。

表 4-7：出血時の止血を目的とした投与の有効性の評価基準

Excellent	1 回目の投与後約 8 時間以内に、急速な痛みの消失、及び／又は出血徴候の改善を認める。
Good	1 回目の投与後約 8 時間以内に、明らかな痛みの消失、及び／又は出血徴候の改善を認めるが、完全消失のためにはおそらく 24～48 時間後に 1 回以上の投与を必要とする可能性がある。
Moderate	1 回目の投与後 8 時間以内に、ある程度の又はわずかな治療効果を認めるが、さらに 1 回以上の投与が必要である。
No Response	1 回目の投与後約 8 時間以内に、改善がなかった、又は症状の悪化を認める。

また、Arm 4 においては、手術中、術後 24 時間及び術後 1 週間（±7 日）の本薬の止血効果が、表 4-8 の 4 段階の評価基準を用いて評価された。

表 4-8：手術時の止血を目的とした投与の有効性の評価基準

Excellent	本薬の追加投与が不要で、かつ、血液成分輸血の必要量が非血友病患者と同等である。
Good	術中出血量が非血友病患者において予想される失血量より 250mL を超えず、かつ、本薬の追加投与を必要としない、かつ、血液成分輸血の必要量が非血友病患者と同等である。
Fair	術中失血量が非血友病患者において予想される失血量より 250～500mL 多い、又は、本薬の追加投与が必要である、又は、血液成分輸血の増量が必要である。
Poor/None	術中の失血量が非血友病患者において予想される失血量より 500mL を超える、又は、予想できない低血圧又は出血のために集中治療室への予想外の転棟、又は、血液成分輸血の増量がかかり必要である。

治験期間中に、Arm 1、Arm 2 及び Arm 3 において計 636 回の出血エピソードが生じ、613 回の出血エピソードについて本薬の初回投与に対する反応が評価された。本薬の初回投与に対する反応が「Excellent」又は「Good」と判定された出血エピソードの割合は、83.7%（513/613 回）であり、初回投与で止血が達成された出血エピソードの割合は、90.4%（575/636 回）であった。

日本人集団では、治験期間中に Arm 1（4 例）及び Arm 2（2 例）において計 24 回の出血エピソードが生じ、21 回の出血エピソードについて本薬の初回投与に対する反応が評価された。本薬の初回投与に対する反応が「Excellent」又は「Good」と判定された出血エピソードの割合は、61.9%（13/21 回）であり、初回投与で止血が達成された出血エピソードの割合は、87.5%（21/24 回）であった。

Arm 4 において、12 例に 14 件の大手術（人工膝関節全置換 3 件、膝関節形成、関節鏡検査各 2 件、直腸瘻閉鎖、骨延長装置外固定、腱移行、毛巣嚢胞、歯膿瘍、骨折及び脱臼、左第 3 指切断各 1 件）が行われ、手術中及び手術後の有効性は、100%（14/14 件）が成功（「Excellent」又は「Good」）であった。

安全性について、治験期間中、本薬投与後に 1 件以上の有害事象が認められた症例の割合は 76.4%（94/123 例）であった。Arm 1（63 例）、Arm 2（29 例）及び Arm 3（27 例）について、いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象（周術期及びリハビリテーション期間における有害事象を除く）は表 4-9 のとおりである。周術期及びリハビリテーション期間は特殊な臨床状況であるとされ、当該期間中の有害事象は Arm 4 における有害事象として別途集計された。Arm 4（12 例）で 2 例以上に認められた有害事象は、浮動性めまい及び貧血各 2 例であった。

表 4-9：いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象
(安全性解析対象集団、周術期及びリハビリテーション期間における有害事象を除く)

	Arm 1 (N=63) ¹ n (%)	Arm 2 (N=29) n (%)	Arm 3 (N=27) n (%)
鼻咽頭炎	13 (20.6)	4 (13.8)	1 (3.7)
インフルエンザ	5 (7.9)	0 (0.0)	4 (14.8)
関節痛	6 (9.5)	2 (6.9)	0 (0.0)
上気道感染症	4 (6.3)	2 (6.9)	1 (3.7)
頭痛	2 (3.2)	2 (6.9)	2 (7.4)
高血圧	3 (4.8)	2 (6.9)	1 (3.7)
浮動性めまい	3 (4.8)	2 (6.9)	0 (0.0)
副鼻腔炎	3 (4.8)	2 (6.9)	0 (0.0)
下痢	3 (4.8)	1 (3.4)	0 (0.0)
筋骨格痛	2 (3.2)	2 (6.9)	0 (0.0)
鼻炎	3 (4.8)	1 (3.4)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	1 (3.4)	2 (7.4)
蜂巣炎	2 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.7)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.1)
疲労	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂傷	1 (1.6)	2 (6.9)	0 (0.0)
悪心	1 (1.6)	2 (6.9)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	2 (3.2)	1 (3.4)	0 (0.0)
変形性関節症	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (7.4)
腹部不快感	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
食中毒	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物咬傷アレルギー	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)
気管支炎	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
麦粒腫	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
肉離れ	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑膜炎	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

N：被験者数、n：発現例数

1：PK 評価のために本薬投与開始前にノナコグ アルファを投与された症例については、本薬投与開始以降に発現した有害事象が集計されている。

治験期間中に、副作用は、Arm 1 では 5 例 5 件（呼吸臭、口の錯感覚、疲労、頭痛、低血圧各 1 例 1 件）、Arm 2 では、4 例 8 件（味覚異常、動悸、頭痛各 1 例 1 件、同一症例 1 例に浮動性めまい 2 件、口の錯感覚 1 件及び閉鎖性尿路疾患 2 件）、Arm 3 では 1 例 1 件（注入部位疼痛）認められた。Arm 4 では副作用は認められなかった。

治験期間中に、重篤な有害事象は、Arm 1 では 5 例 6 件（狭心症 1 例 2 件、関節痛、蜂巣炎、医療機器関連感染、腹部癒着各 1 例 1 件）、Arm 2 では 4 例 4 件（肝の悪性新生物、扁桃周囲膿瘍、上部消化管出血、閉塞性尿路疾患各 1 例 1 件）、Arm 3 では 4 例 5 件（鼠径ヘルニア、蜂巣炎、交通事故各 1 例 1 件、同一症例 1 例に小腸閉塞、腸閉塞各 1 件）、Arm 4 では 3 例 6 件（細菌性敗血症 1 例 2 件、頰脈、毛巣嚢胞、歯膿瘍、四肢圧挫損傷各 1 例 1 件）に認められた。重篤な有害事象のうち、閉塞性尿路疾患 1 件については因果関係が否定されなかったが、転帰は回復であった。中止に至った有害事象は 2 例 2 件（交通事故、医療機器関連感染）に認められた。これら 2 件の有害事象は、いずれも被験者が海外旅行中に発現し、治療に際し治験薬が入手できなかったため、試験中止に至った。治験期間中に死亡は報告されなかった。

日本人集団（安全性解析対象症例 6 例）の安全性について、6 例（Arm 1 : 4 例、Arm 2 : 2 例）全例に 47 件の有害事象が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。日本人被験者で報告された有害事象のうち、最も頻度が高かったのは鼻咽頭炎 5 例（Arm 1 : 4 例 11 件、Arm 2 : 1 例 2 件）であった。日本人被験者で報告された重篤な有害事象は Arm 1 の蜂巣炎 1 例 1 件であった。

治験期間中に、FIX インヒビターの発現（0.6 BU/mL 以上）が認められた被験者はいなかった。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

1) 有効性及び安全性の評価について

FIX 欠乏症は、内因性 FIX の量的低下又は質的異常によって引き起こされる出血性疾患であり、止血に必要な分量の FIX を補充することが、FIX 製剤の投与の目的である。血友病 B 患者の症例数は全世界で約 25,000 人（*Haemophilia* 18 Suppl 4: 1-12, 2012）、本邦で 990 人（血液凝固異常症全国調査 平成 24 年度報告書）と極めて少ないことから、国内だけで対照薬投与群を設定し、臨床的有効性指標を評価する無作為化比較試験を実施することが困難であることは理解できる。また、本薬は内因性 FIX と同様、FVIIa 及び組織因子による活性化を受けて活性化 FIX となり、血友病 B を含む FIX 欠乏症患者の疫学的背景、出血傾向の病態、出血予防の治療コンセプト等の内因性・外因性民族的要因の国内外の差異は少ないと考えられる。したがって、当該状況を考慮し、機構は、FIX 製剤の臨床評価としては、既に有効性が確立されている既存の FIX 製剤と薬理活性及び薬物動態を国際共同試験において比較することにより、有効性を推測することは可能と考えた。また、FIX 欠乏症患者を対象とした国際共同試験結果から、有効性について、本薬の出血時に投与した際の止血効果、及び定期的に投与した際の出血予防効果（年間出血エピソード回数の減少）についての評価を行い、並びに、安全性について、有害事象の発現状況及びインヒビター発現の有無を中心に評価を行うこととした。また、参考資料も含め、提出された海外臨床試験成績も考慮することとした。なお、SYN-FIXFc-07-001 試験及び 998HB102 試験では、試験計画の変更が試験実施中に行われている（「<提出された資料の概略>」参照）。機構は、試験計画の変更は一般に、有効性及び安全性評価に影響を及ぼす可能性もあることから、試験開始後に臨床試験計画を変更することは望ましくないと考える。ただし、SYN-FIXFc-07-001 試験及び 998HB102 試験における試験実施中の計画変更内容は、これらの試験の対象となる血友病 B 患者の範囲を詳細に規定すること等であり、有効性及び安全性評価への影響は少ないと考え、当該試験結果に基づき評価を行うことは可能と判断した。

(2) 有効性について

1) 既存の FIX 製剤との比較について

998HB102 試験では、FIX 活性に基づく薬物動態パラメータについて、本邦既承認であるベネフィクスとの比較が行われた（「(ii) 臨床薬理試験の概要<提出された資料の概略> (3) 患者における検討 2) 国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）。機構は、当該結果から、本薬はベネフィクスと比較して、血漿中濃度の維持、及び FIX 活性の持続性が認められ、止血効果が期待できるものとする。なお、参考資料ではあるが、12 歳未満を対象とした臨床試験（9HB02PED 試験）におい

て、本薬投与後の FIX 活性の持続性が確認されている（「(ii) 臨床薬理試験の概要<提出された資料の概略> (3) 患者における検討 3) 海外第Ⅲ相試験」の項参照）。

2) 出血時の止血を目的とした投与の有効性について

申請者は、出血時の止血を目的とした投与の有効性について、以下のように説明している。

998HB102 試験では、出血時の止血を目的とした投与の有効性について、4 段階の評価判定基準（表 4-7）を事前に設定し、当該基準に基づいた評価を行った。その結果、本薬の初回投与に対する反応が「Excellent」又は「Good」と判定された出血エピソードの割合は、83.7%（513/613 回）であり、初回投与で止血が達成された出血エピソードの割合は、90.4%（575/636 回）と高い値が得られている。

機構は、998HB102 試験において本薬による高い止血成功率が得られていることから、出血時の止血を目的とした本薬の有効性は期待できると判断した。また、998HB102 試験において本薬の初回投与に対する反応が「Excellent」又は「Good」と判定された出血エピソードの割合 83.7%（513/613 回）は、遺伝子組換え FIX 製剤（ベネフィクス）を含む既存の FIX 製剤で報告されている成績（85.3～95.0%、*Haemophilia* 13:233-243, 2007、*Haemophilia* 17:439-445, 2011）と同程度であり、より客観的な指標である初回投与、及び 2 回目の投与で止血が達成された出血エピソードの割合（90.4%（575/636 回）及び 97.3%（619/636 回））は、ベネフィクスで報告されている成績（80.9～81.1% 及び 92.5～92.7%（*Blood* 98:3600-3606, 2001、*Haemophilia* 13:233-243, 2007）と同程度であった。文献情報との比較であり評価に限界はあるものの、本薬による止血効果はベネフィクスを含む既存の FIX 製剤と同程度と考える。

3) 手術時投与の有効性について

申請者は、手術時の止血を目的とした投与の有効性について、以下のように説明している。

手術時における本薬の投与は 998HB102 試験の Arm 4（12 例）において実施し、手術時における本薬投与の有効性は 4 段階の評価基準（表 4-8）による止血効果により評価した。Arm 4 での本薬の 1 回当たりの投与量の中央値は 90.9 IU/kg（範囲：49.4～142.3 IU/kg）、総投与量の中央値は 102.6 IU/kg（範囲：49.4～264.5 IU/kg）であり、手術の種類、同様の手術に使用される FIX 製剤の標準用量、及び被験者の臨床症状を考慮して治験担当医師及び外科医の判断により決定された。血友病 B 患者においては、手術時には FIX の補充が必須であること、及び、止血効果の評価は大手術 14 件全てで「Excellent」又は「Good」であったことから、手術時投与における本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4) 出血の予防を目的とした定期的な投与の有効性について

998HB102 試験においては、出血の予防を目的として本薬を定期的に投与する群として、本薬 50 IU/kg の週 1 回投与から開始し、被験者毎に用量を調整する群（Arm 1）と、本薬 100 IU/kg の 10 日毎投与から開始し、被験者毎に投与間隔を調整する群（Arm 2）の 2 群が設定され、Arm 1 及び Arm 2 と出血時に本薬を投与する群（Arm 3）について、年間出血エピソード回数の比較が行われている。

機構は、998HB102 試験が非無作為化試験であったことを踏まえ、出血の予防を目的として本薬を定期的に投与する群（Arm 1 及び Arm 2）と出血時に本薬を投与する群（Arm 3）を比較することの適切性について申請者に説明を求め、申請者は以下のように説明した。

998HB102 試験では、本試験への登録前に前治療として既存薬剤の定期的な投与を実施していた被験者を Arm 3 に割り付けることは非倫理的であることから、前治療として定期的な投与を実施していた被験者は Arm 1 又は Arm 2 に、前治療として出血時の投与を実施していた被験者は Arm 1、Arm 2 又は Arm 3 に、治験責任医師と被験者の間で協議の上で、非無作為に割り付けた。選択・除外基準により、ベースライン時の疾患の重症度が一定の範囲内の被験者が組み入れられるように計画した。なお、本試験では、出血を抑制するために、用量及び投与間隔を調整することから、盲検化を実施できず、非盲検試験として実施した。

998HB102 試験の結果、Arm 1 及び Arm 2 のいずれも Arm 3 と比較して年間出血エピソード回数が有意に減少した（表 4-6）。減少率はそれぞれ 83% 及び 87% であり、臨床的な意義のある減少率として事前に設定した 50% を上回った。重症血友病 B 患者でこれまでに報告されている年間出血エピソード回数は 15~35 回程度であり（*Haemophilia* 13: 233-243, 2007、*Haemophilia* 16: 460-468, 2010）、50% の減少は臨床的に意義のあるものとする。

998HB102 試験に組み入れられた被験者の背景因子について、本試験開始前に出血時の投与を実施していた被験者では、本試験開始前 12 か月間の出血エピソード回数の中央値は、Arm 1、Arm 2 及び Arm 3 でそれぞれ 23.0 回、25.0 回及び 18.0 回であり、Arm 1 及び Arm 2 に組み入れられた被験者において Arm 3 と比べて高い傾向があったが、これは、本試験開始前により多くの出血を経験した被験者が、本試験において定期的な投与を選択する傾向があったことを示唆していると考えられる。定期的に投与する群（Arm 1 及び Arm 2）と Arm 3 の年間出血エピソード回数を比較する上で、Arm 3 で治験前 12 か月の出血エピソード回数の少なかったことは、定期的に投与する群の年間出血エピソード回数の減少効果を保守的に評価しているものとする。

また、投与群間で差異が認められた背景因子である、内因性 FIX 活性、前治療及び標的関節数について、部分集団解析を実施した結果、症例数が少ない部分集団では慎重な解釈が必要であるものの、いずれの部分集団においても Arm 1 及び Arm 2 における年間出血エピソード回数は Arm 3 と比較して低い値であった（表 4-10）。よって、これら背景因子の差異は有効性の結論に影響しないものとする。

表 4-10 : 998HB102 試験における年間出血エピソード回数（回/人・年）の部分集団解析結果（FAS）

		Arm 1 (N=63)		Arm 2 (N=29)		Arm 3 (N=27)	
		N	中央値 (最小値、最大値)	N	中央値 (最小値、最大値)	N	中央値 (最小値、最大値)
内因性 FIX 活性	<1%	48	2.6 (0.0, 12.8)	21	1.1 (0.0, 8.9)	26	18.5 (2.2, 41.6)
	1~2%	13	4.5 (0.0, 8.4)	5	3.4 (0.0, 8.4)	1	7.7 (7.7, 7.7)
前治療	定期的な投与	31	2.1 (0.0, 9.5)	10	0.0 (0.0, 7.6)	0	-
	出血時投与	26	2.5 (0.0, 12.8)	12	1.9 (0.0, 8.9)	27	17.7 (2.2, 41.6)
標的関節数	0	26	2.2 (0.0, 7.5)	18	0.4 (0.0, 8.4)	13	14.4 (4.2, 27.5)
	≤2	22	2.1 (0.0, 9.5)	3	5.7 (0.0, 8.9)	7	20.4 (2.2, 41.6)
	>2	13	4.0 (0.0, 12.8)	5	2.9 (0.0, 8.6)	7	23.1 (13.2, 29.4)

N : 被験者数

機構は、血友病 B は重篤な出血リスクを有する疾患であることから、本試験への登録前に前治療として定期的な投与を実施していた被験者を、Arm 3（出血時に本薬を投与する群）に割り付けることは非倫理的であるとの申請者の考えは理解できる。しかしながら、前治療として出血時の投与を実施していた被験者については無作為割付けを検討する等、よりバイアスを排除できる試験デザインについて検討すべきであったと考える。

998HB102 試験の結果、投与群間で差異がみられた背景因子があったものの、試験全体としては Arm 3 と比較して、Arm 1 では 83%、Arm 2 では 87%の年間出血エピソード回数の減少が示されており、部分集団解析結果についても、症例数が極めて少ないため評価に限界はあるものの、全体集団での結果と同様の傾向であったこと、また、出血の予防を目的として本薬を定期的に投与する群（Arm 1 及び Arm 2）については、前治療として出血時の投与が実施されていた被験者について、試験開始前 12 か月間における出血エピソード回数の中央値（Arm 1：23.0 回、Arm 2：25.0 回）と比べて治験中の年間出血エピソード回数の中央値（Arm 1：3.0 回／人・年、Arm 2：1.4 回／人・年）は明らかに低い値であることから、Arm 1 及び Arm 2 のいずれの投与方法についても、出血の予防を目的とした本薬の定期的な投与の有効性は期待できるものと判断した。

5) 日本人集団と全集団における一貫性について

機構は、血友病 B の病態、病状、治療コンセプトや、FIX 製剤の薬効について人種差があるとの報告はこれまでなされておらず、本薬の有効性及び安全性評価に影響を及ぼすような人種間の差異はないと考える。

機構は、998HB102 試験で得られた結果に関して、全集団と日本人集団での有効性の一貫性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

全集団と比較して日本人集団において、本薬の初回投与に対する反応が「Excellent」又は「Good」と判定された出血エピソードの割合は低い値となっている（表 4-11）。日本人被験者において認められた出血エピソード 24 回のうち、本薬の初回投与に対する反応評価が得られたのは 21 回であった。初回投与に対する反応が「Moderate」又は「No response」と判定された出血エピソード（8/21 回）のうち、実際には 2 回目の投与が行われず、初回投与で止血が達成されたエピソードは 5 回（「Moderate」4 回及び「No response」1 回）であった。なお、当該エピソードはいずれも同一被験者によるものであった。初回投与で止血したエピソードは、表 4-7 の 4 段階の評価基準では「Good」以上に相当するが、当該評価は、初回投与後 8～12 時間時点（多くの場合、被験者が追加投与の必要性を判断する前）での被験者による主観的な評価であり、同一被験者で生じた初回投与で止血したエピソード数の結果との齟齬が、被験者数の少ない日本人集団での結果に大きな影響を及ぼしたものと考える。一方、初回投与で止血が達成された出血エピソードの割合については全集団と日本人集団で同程度であったことから、全集団と日本人集団で、本薬の止血効果に大きな差異はないものとする。また、出血の予防を目的として本薬を定期的に投与する群（Arm 1、Arm 2）における年間出血エピソード回数については、日本人被験者数は限られているものの、Arm 1（4 例）及び Arm 2（2 例）のいずれも全体集団の Arm 3 と比べて低い値となっており、有効性について全集団と日本人集団の結果に矛盾はないと考える。

表 4-11：998HB102 試験における有効性評価結果（FAS）

有効性評価項目	日本人集団		全集団	
	N		N	
初回投与に対する反応が「Excellent」又は「Good」と判定された出血エピソードの割合 ¹	6	61.9%（13/21 回）	119	83.7%（513/613 回）
初回投与で止血が達成された出血エピソードの割合	6	87.5%（21/24 回）	119	90.4%（575/636 回）
年間出血エピソード回数 の中央値（最小値、最大値）	Arm 1	4 3.3 回／人・年 (2.1, 5.6)	63	3.0 回／人・年 (0.0, 12.8)
	Arm 2	2 4.3 回／人・年 (0.0, 8.6)	29	1.4 回／人・年 (0.0, 8.9)
	Arm 3	0 -	27	17.7 回／人・年 (2.2, 41.6)

N：被験者数

1：反応評価の報告がない出血エピソードを除いた割合

機構は、以下のように考える。

998HB102 試験においては、本薬の初回投与に対する反応が「Excellent」又は「Good」と判定された出血エピソードの割合が全集団と比べて日本人集団で低かった。一方、より客観的な指標である初回投与で止血が達成された出血エピソードの割合については全集団と日本人集団で同程度であった。日本人集団の症例数は極めて限られており、個々の患者における評価・判断のばらつきや、患者の状態の差異等、考慮すべき点はあるものの、結果として、日本人集団における有効性は、全集団と比較して矛盾なく、本薬の有効性は期待できると判断した。

(3) 安全性について

1) 既存の FIX 製剤において報告されている有害事象について

998HB102 試験において、重篤な有害事象は Arm 1 では 5 例 6 件、Arm 2 では 4 例 4 件、Arm 3 では 4 例 5 件、Arm 4 では 3 例 6 件に認められた。重篤な有害事象のうち、Arm 2 の閉塞性尿路疾患 1 件については因果関係が否定されなかったが、転帰は回復であった。その他、特に臨床上問題となるような有害事象は認められなかった。

機構は、本剤の安全性については、忍容可能と考えるが、既存の FIX 製剤において、インヒビターの発現、ショック・アナフィラキシー、血栓症等の血栓塞栓性事象が報告されていることから、これらの事象の発現リスクについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

998HB102 試験において、123 例中 60 例（Arm 1：55 例、Arm 2：4 例、Arm 4：1 例）が 50 曝露日数以上投与を受けた。本試験において、FIX インヒビターの発現は認められなかった。また、ショック・アナフィラキシー及び重篤な血栓塞栓性事象については認められなかった。

また、現在実施中である、12 歳未満を対象とした 9HB02PED 試験については、■■■■ 年 ■ 月時点、998HB102 試験及び 9HB02PED 試験を完了とした被験者を対象とした継続投与試験（9HB01EXT 試験）については、■■■■ 年 ■ 月時点で、インヒビターの発現、ショック・アナフィラキシー及び重篤な血栓塞栓性事象は報告されていない。

これらの事象については本薬の臨床試験においては認められていないものの、既存の FIX 製剤と同様に発現リスクは否定できないことから、添付文書等において注意喚起を行う。

機構は、インヒビターの発現、ショック・アナフィラキシー、血栓症等の血栓塞栓性事象について、添付文書等において注意喚起することは適切と考える。また、インヒビターが発現した血友病 B 患者において、既存の FIX 製剤使用時にアナフィラキシー及びアレルギー反応を合併することがあること（*J Pediatr Hematol Oncol* 19:23-27, 1997、*Textbook of Hemophilia 1st edition*: p97-100, Blackwell Publishing, 2005）、インヒビターによる中和作用のために本薬の有効性に影響を与える可能性があることから、インヒビター発現に関する情報は極めて重要であると考え。申請者が実施中の臨床試験、及び製造販売後において得られた情報について、適切かつ速やかに臨床現場に適切な情報提供を行う必要があると考える。

2) 小児における安全性について

申請者は、本薬の小児血友病 B 患者に対する安全性について、以下のように説明している。

998HB102 試験において、1 件以上の有害事象が認められた 12 歳以上 18 歳未満の被験者の割合は、63.6% (8/11 例) であり、18 歳以上の被験者における有害事象の発現割合は、62.5% (70/112 例) と同程度であった。また、参考資料である 12 歳未満を対象とした 9HB02PED 試験では、■■■■ 年 ■ 月時点で、24 例中 2 例に 3 件の重篤な有害事象（同一症例に転落及び頭部外傷各 1 件、緑膿菌感染 1 例 1 件）が報告されているが、いずれも本薬との因果関係は否定されている。有害事象による中止は認められておらず、成人と小児で安全性プロファイルは同様と考える。

機構は、提出された臨床試験の結果からは、小児と成人との間に安全性プロファイルの差異は認められないものと考え。しかしながら、現時点で得られている 12 歳未満の小児の安全性の情報は限定的であることから、実施中の臨床試験及び製造販売後において引き続き情報を収集する必要があると考える。

(4) 効能・効果について

機構は、重症型血友病 B 患者を対象とした、出血時の止血を目的とした投与、手術時の止血を目的とした投与、及び出血の予防を目的とした定期的な投与に関する臨床試験成績から、有効性は示されており、本薬の臨床的位置付けは既存の FIX 製剤と同様と判断した。

効能・効果の適応対象に関する記載について、申請効能・効果では、「血友病 B (先天性血液凝固第 IX 因子欠乏症) 患者」とされている。本薬の適応対象としては、血友病 B 患者に加え、臨床試験には組み入れられていない後天性血友病 B 患者 (後天性 FIX 欠乏患者) も極めて少ないながらも存在する (*Haemophilia* 5:132-134, 1999, *Haemophilia* 17:712-713, 2011)。当該患者については、現時点で後天性血友病 A のような診療ガイドラインはないものの、インヒビター力価が低い患者の止血の初期治療として高用量の FIX 製剤を投与することを推奨している文献情報があり、FIX 製剤が使用されている実態がある (*Haemophilia* 11:510-515, 2005, *Semin Thromb Hemost* 38:447-453, 2012)。

以上より、本薬についても医療上の必要性はあると考えられ、先天性、後天性によらず本薬による止血の作用機序は同様であることから、有効性は期待できるものと考え。安全性については、後天性血友病 B 患者では、患者が有する膠原病や悪性腫瘍等、患者個々の基礎的疾患に配慮する必要がある。しかし、後天性血友病 B 患者も、先天性の患者と同様、凝固因子活性が著しく低下している病態であり、また、インヒビター力価が低い後天性血友病 B 患者では、欠乏している凝固因子の補充により止血を達成するという治療コンセプトも先天性の患者と同様である。し

たがって、先天性と後天性で安全性上のリスク等に違いが生じるとは考えにくいと考える。臨床試験で有用性が確認された血友病 B 患者と同様に、後天性血友病 B 患者に対しても有用性が期待できると考え、効能・効果の適応対象に関する記載を「血液凝固第 IX 因子欠乏患者」とすることが適切と考える。なお、「出血傾向の抑制」とすることは受入れ可能と考える。

(5) 用法・用量について

1) 出血時の止血を目的とした投与及び手術時投与に関する用法・用量の設定について

出血時の止血を目的とした投与及び手術時投与に関する用法・用量の設定について、申請者は以下のように説明している。

998HB102 試験において、出血時の投与量は、出血の部位や程度により、20~100 IU/kg を投与することと規定していた。出血時における 1 回当たりの投与量の中央値は 46.07 IU/kg (範囲：7.9~111.1 IU/kg)、総投与量の中央値は 46.99 IU/kg (範囲：7.9~263.9 IU/kg) であり、1 回当たりの投与量として約 50 IU/kg が有効であるとの結果が得られた。

また、本試験では、手術時には 40~100 IU/kg を必要に応じて投与することと規定していた。手術時の 1 回当たりの投与量の中央値は 90.9 IU/kg (範囲：49.4~142.3 IU/kg)、総投与量の中央値は 102.6 IU/kg (範囲：49.4~264.5 IU/kg) であった。

以上の試験結果に加え、ガイドライン (*Haemophilia* 19:e1-47, 2013、<http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1137.pdf>、*Hematol Oncol Clin North Am.* 7:1269-1280, 1993) の記載も考慮して、軽度から中等度の急性出血に対する初回用量は 30~60 IU/kg、重度の急性出血に対する初回用量は 100 IU/kg、小手術に対する初回用量は 50~80 IU/kg、大手術に対する初回用量は 100 IU/kg と設定し、患者の状態に応じて適宜調節できること、また、2 回目以降の用量及び投与間隔は患者の状態に応じて適宜調節できることとした。

機構は、用法・用量について、臨床試験において 1 回当たりの投与量の中央値が約 50 IU/kg であったこと、既承認の遺伝子組換え FIX 製剤であるベネフィクスにおける用法・用量の記載も考慮して、通常、1 回体重 1kg 当たり 50 IU を投与する旨を設定することが適切と考える。また、臨床試験での出血時における 1 回当たりの投与量の範囲は 7.9~111.1 IU/kg であり、出血の部位や程度により投与量を調整することとされていたことを考慮すると、患者の状態に応じて適宜増減する旨を設定することが適切と考える。申請された用法・用量に記載されている出血の程度別の投与量の目安は、添付文書や資材により情報提供を行うことで差し支えないと考える。

また、手術時投与における有効性は、止血効果によるものと考えられることから、手術別の投与量の目安については、用法・用量として記載するのではなく、添付文書や資材により情報提供を行うことが適切と考える。

2) 定期的な投与に関する用法・用量の設定について

出血の予防を目的とした定期的な投与に関する用法・用量の設定について、申請者は以下のように説明している。

998HB102 試験では、Arm 1 では 50 IU/kg を週 1 回で投与し、用量は個々の被験者により調整可能とした。また、Arm 2 では、100 IU/kg を 10 日間ごとに投与し、投与間隔を調整可能とした。その結果、いずれの投与群においても出血時投与群 (Arm 3) と比較して年間出血エピソード回数の減少が認められた。本試験を 9 か月以上継続した被験者について、最終 6 か月間の Arm 1 での投

与量の中央値は 40.7 IU/kg（範囲：21.3～82.7 IU/kg）、Arm 2 での投与間隔の中央値は 13.8 日（範囲：7.8～19.1 日）であった。

また、母集団薬物動態解析の結果、FIX 活性のトラフ値がベースラインの 1%以上に維持される被験者の割合は、50 IU/kg の週 1 回投与で 95%超、100 IU/kg の 10 日間隔投与で 90%、100 IU/kg の 14 日間隔投与で 53%であった。100 IU/kg の 14 日間隔投与により、半数の被験者では治療が成功すると予想されること、患者の状態に応じて投与間隔を短く調整可能であることを考慮すると、利便性の観点から、投与間隔を 14 日として投与を開始することも可能と考えた。

以上より、開始時の用法・用量を 50 IU/kg を週 1 回投与、又は 100 IU/kg を 10～14 日毎に投与と設定し、いずれも患者の状態及び臨床効果に合わせて適宜調整できることと設定した。

機構は、以下のように考える。

出血の予防を目的とした FIX 製剤の定期的な投与については、国際的な血友病ガイドライン（WFH ガイドライン、米国血友病協会の医学及び科学諮問委員会（NHF MASAC document #179、[http://www.hemophilia.org/NHFWeb/Resource/StaticPages/menu0/menu5/menu57/masac 179.pdf](http://www.hemophilia.org/NHFWeb/Resource/StaticPages/menu0/menu5/menu57/masac%20179.pdf)）、英国血友病センター医師会（UKHCDO）（*Br J Haematol* 149:498-507, 2010））において推奨する記載がなされている。また、本邦における既承認の FIX 製剤については、用法・用量としては明記されていないものの、厚生労働省の委託調査によると、週 1 回以上の定期的な投与の実施状況は、あり：177 例、なし：304 例、不明：15 例と報告されており（血液凝固異常症全国調査 平成 24 年度報告書）、本邦でも定期的な投与が実施されている実態がある。本薬について、日本人を含む 998HB102 試験において、59 例に対し 50 曝露日数以上の定期的な投与が安全に行われ（「(3) 安全性について」の項参照）、臨床試験で設定した、50 IU/kg を週 1 回投与、又は 100 IU/kg を 10 日毎に投与する旨を規定することが適切と考える。100 IU/kg の 14 日毎投与については、母集団薬物動態解析の結果を考慮すると、開始用法・用量として選択できる可能性があることは理解するが、臨床試験においては 14 日間隔で投与を開始した成績はなく、有効性は不明であることから、開始時の用法・用量としては「100 IU/kg を 10 日毎」である旨を記載することが適切と考える。また、臨床試験においては血漿中 FIX 活性トラフ値がベースラインの 1～3%以上となるよう用量又は投与間隔を調整していたことから、患者の状態に応じて投与量及び投与間隔を調整することは受入れ可能と考える。なお、臨床試験では、Arm 1 では投与間隔（週 1 回）、Arm 2 では投与量（100 IU/kg）を固定して調整をしていたことから、臨床試験で実施された調整方法を参考に投与量及び投与間隔を調節する旨を添付文書等において情報提供することが適切と考える。

3) 注射速度について

注射速度に関する用法・用量の設定について、申請者は、以下のように説明した。

998HB102 試験では、「数分間かけて本薬の投与を行う。投与速度は被験者の快適度に応じて調整する」と規定し、投与速度の上限等は規定しなかった。当該規定で実施した臨床試験の結果、どのような容量においても、本薬を数分間かけて投与した場合に安全性上のリスクは認められなかったことから、用法・用量において、「数分かけて緩徐に静脈内に注射する」と規定した。

機構は、用法・用量において、臨床試験の規定と同様に、「数分かけて」投与する旨を記載することは受入れ可能と考える。ただし、WFH ガイドラインでは「FIX 製剤は成人では 3mL/分を超えない速度で、幼少小児では 100 IU/分を超えない速度でゆっくり静脈内に投与する」ことが推奨さ

れていることも考慮し、投与速度が速すぎることに起因する有害事象（注射部位疼痛等）が発現する可能性について情報提供することが適切と考える。

以上の、1)～3)の検討の結果、機構は、本薬の用法・用量を以下のように設定することが適切と考える。

【用法・用量】

本薬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投与する。

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回投与から開始し、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。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後調査について、以下のように説明している。

本薬の長期使用実態下における安全性及び有効性を把握することを目的として、目標症例数を100例、観察期間を2年間とし、重点調査項目をFIXインヒビターの発生、重篤な過敏反応症及びアナフィラキシー、並びに重篤な血栓合併症とする製造販売後調査の実施を計画している。目標症例数の100例は、本邦における市場調査で見積もった予測使用患者数を基に、実施可能性を考慮して設定した。なお、100例の登録は、本薬の上市後3年程度で可能と見積もっている。FIXインヒビターの発生、重篤な過敏反応症及びアナフィラキシー、並びに重篤な血栓合併症をモニターするために十分な期間として、50曝露日を考慮することが適切と考え、定期的な投与が14日間隔で行われた場合でも50曝露日を確保できる、2年間を観察期間として設定した。

機構は、以下のように考える。

製造販売後の重点調査項目として、FIXインヒビターの発現、重篤な過敏反応及びアナフィラキシー、並びに重篤な血栓合併症を申請者は設定しているものの、調査により得られた結果の評価方法や検討期間の妥当性は明確ではないと考える。本薬の臨床試験で検討された日本人症例は極めて限られており、本邦の医療環境における本薬の投与経験は少ないことから、製造販売後の調査で得られた安全性情報を、臨床試験における安全性情報と比較し、使用実態下における安全性を評価する必要があると考える。当該評価を適切な時期に実施し、必要に応じてより長期の観察期間を設定した調査の追加実施を検討する等の対応も必要と考える。

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

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

Ⅳ. 総合評価

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

既存の製剤と比較して長い消失半減期を有することから、血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制に対する治療選択肢の 1 つとして、臨床的意義があると考ええる。

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

審査報告 (2)

平成 26 年 5 月 29 日

I. 申請品目

〔販売名〕	オルプロリクス静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、同静注用 3000
〔一般名〕	エフトレノナコグ アルファ（遺伝子組換え）
〔申請者名〕	バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 9 月 4 日

II. 審査内容

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

(1) 有効性について

1) 出血時の止血を目的とした投与及び手術時投与の有効性について

機構は、998HB102 試験では、出血時の止血を目的とした投与の有効性について、事前に設定された評価基準に基づいて止血効果が評価され、初回投与で止血が達成された出血エピソードの割合は、90.4%（575/636 回）と高い値が得られていることから、本薬の有効性は期待できると判断した。また、手術時投与の有効性についても、998HB102 試験の Arm 4（12 例）の結果から、本薬の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

2) 出血の予防を目的とした定期的な投与の有効性について

998HB102 試験において、投与群間で差異がみられた背景因子があったものの、出血の予防を目的として本薬を定期的に投与した Arm 1（本薬 50 IU/kg の週 1 回投与から開始し、被験者毎に用量を調整する群）及び Arm 2（本薬 100 IU/kg の 10 日毎投与から開始し、被験者毎に投与間隔を調整する群）では、Arm 3（出血時に本薬を投与する群）に比べて年間出血エピソード回数が有意に減少した（表 4-6）。症例数は限られているものの、部分集団解析結果は全体集団での結果と同様の傾向であった。また、Arm 1 及び Arm 2 で、前治療として出血時の投与が実施されていた被験者では、試験開始前 12 か月間における出血エピソード回数の中央値（Arm 1：23.0 回、Arm 2：25.0 回）と比べて治験中の年間出血エピソード回数の中央値（Arm 1：3.0 回／人・年、Arm 2：1.4 回／人・年）が明らかに低い値であった。以上の結果より、機構は、Arm 1 及び Arm 2 のいずれの投与方法についても、出血の予防を目的とした本薬の定期的な投与の有効性は期待できるものと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

(2) 安全性について

機構は、提出された情報から、本薬は忍容可能と判断した。また、インヒビターの発現、ショック・アナフィラキシー、血栓症等の血栓塞栓性事象については、既存の FIX 製剤と同様に、添付文書等において注意喚起することが適切と考えた。特に、インヒビター発現に関する情報は極めて重要なものであると考えることから、申請者が現在実施中の臨床試験や、製造販売後において得られる情報について、適切かつ速やかに臨床現場に情報提供を行う必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

(3) 効能・効果について

血液凝固第 IX 因子（以下、「FIX」）の欠乏については、先天性血友病 B 患者に加え、極めて少ないながらも後天性血友病 B 患者（後天性 FIX 欠乏患者）が存在するとの報告がある（*Haemophilia* 5:132-134, 1999、*Haemophilia* 17:712-713, 2011）。後天性血友病 B のインヒビター力価が低い場合には、高用量 FIX 製剤を用いた止血治療に関する文献情報があること（*Haemophilia* 11:510-515, 2005、*Semin Thromb Hemost* 38:447-453, 2012）から、医療上の必要性はあると考えられ、本薬による止血作用の機序からも、後天性血友病 B に対しても有効性は期待できるものと考えた。安全性については、後天性血友病 B 患者では、患者が有する膠原病や悪性腫瘍等、患者個々の基礎的疾患に配慮する必要があるものの、先天性の患者と同様に、後天性血友病 B 患者においても、著しく低下した凝固因子を補充することによって止血を達成するという治療コンセプトは同様であることから、先天性と後天性とで安全性上のリスクの違いはないと考えた。以上より、臨床試験で有用性が確認された血友病 B 患者と同様に、後天性血友病 B 患者に対しても有用性が期待できると考え、本薬の効能・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」とすることが適切と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

また、専門委員からは以下の意見が出された。

- 先天性以外の FIX 欠乏症の患者においても有用性は期待できるものとするが、本薬の適応対象ではない FIX 欠乏症以外の後天性血液凝固異常症の症例に投与される可能性があることに留意する必要がある。本薬を適切に使用するため、添付文書で注意喚起しているように、血友病の治療経験のある医師が投与開始の判断を行うことが重要である。

機構は、効能・効果の記載について指示し、申請者は「血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」に変更する旨を回答した。また、FIX 欠乏症以外の後天性血液凝固異常症の症例に対しての不適切な使用がなされないよう、資材等においても注意喚起を行うよう指示し、申請者は適切に対応する旨回答した。

(4) 用法・用量について

1) 出血時の止血を目的とした投与及び手術時投与に関する用法・用量の設定について

機構は、998HB102 試験において 1 回当たりの投与量の中央値が約 50 IU/kg であったこと、既承認の遺伝子組換え FIX 製剤であるベネフィクスにおける用法・用量の記載も考慮し、通常、1 回体重 1kg 当たり 50 IU を投与する旨を設定することが適切と判断した。また、臨床試験での出血時における 1 回当たりの投与量の範囲は 7.9～111.1 IU/kg であり、出血の部位や程度により投与量を調整することとされていたことを考慮すると、患者の状態に応じて適宜増減する旨を設定する

ことが適切と判断した。なお、申請された用法・用量に記載されている出血の程度別の投与量の目安は、資材等により情報提供を行うことで差し支えないと考えた。

また、手術時投与における有効性は、止血効果によるものと考えられることから、手術別の投与量の目安については、用法・用量として記載するのではなく、添付文書や資材により情報提供を行うことが適切と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

また、専門委員から、本薬の半減期はベネフィクスと比べて長いため、出血時に追加投与の必要性を判断する時期について、情報提供することが望ましいとの意見が出された。機構は、追加投与の判断時期については、追加投与の目安を資材等により情報提供することが適切と判断し、当該内容について申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

2) 定期的な投与に関する用法・用量の設定について

機構は、本剤の定期的な投与の用法・用量は、臨床試験で設定された、「1 回体重 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」から開始し、患者の状態に応じて投与量及び投与間隔を調節することが適切と判断した。

申請用法・用量では、100 IU/kg を開始用量とする場合に、投与間隔は 10～14 日と記載されている。しかし、臨床試験においては投与開始時に 14 日間隔で投与開始した成績はなく、有効性は不明であることから、開始時の用法・用量としては「100 IU/kg を 10～14 日毎」ではなく、「100 IU/kg を 10 日毎」である旨を明確にすることが適切と判断した。加えて、安全性の観点から、定期的な投与での臨床試験の設定に基づき、上限用量を規定する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

3) 注射速度について

機構は、用法・用量において、臨床試験の規定と同様に、「数分かけて」投与する旨を記載することは受入れ可能と判断した。ただし、WFH ガイドラインでは「FIX 製剤は成人では 3mL/分を超えない速度で、幼少小児では 100 IU/分を超えない速度でゆっくり静脈内に投与する」ことが推奨されていることも考慮し、投与速度が速すぎることに起因する有害事象（注射部位疼痛等）が発現する可能性について情報提供することが適切と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

以上 1) ～3) の議論を踏まえ、機構は、用法・用量の記載を以下のように変更するよう申請者に指示した。

[用法及び用量]

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、数分かけて緩徐に静脈内に注射する。

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。

(5) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告(1)の「II.4. 臨床に関する資料(iii)有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>(6) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本薬の長期使用実態下における安全性及び有効性を把握することを目的とした使用成績調査については、調査で得られた安全性情報を、臨床試験における安全性情報と比較し、使用実態下における安全性を評価する必要があると判断した。また、当該評価を適切な時期に実施し、必要に応じてより長期の観察期間を設定した調査の追加実施を検討する等の対応も必要と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

また、専門委員からは、以下のような意見が出された。

- 手術時の投与について、臨床試験では整形外科的な手術が大半を占めており、その他（内臓疾患等）の手術での投与経験が少ないため、製造販売後にも引き続き情報収集が必要と考える。
- 高齢者では、心血管イベントの既往歴がある等、血栓症の発現リスクの高い患者が多いため、製造販売後に情報収集が必要と考える。
- インヒビター発現について、FIX 製剤による治療歴のない患者における情報は現時点では得られていないため、製造販売後に情報収集が必要と考える。

機構は、専門協議における議論も踏まえ、以上の点についても製造販売後に情報収集するよう申請者に指示した。

申請者は、以下のように回答した。

製造販売後に可能な限り情報を収集するため、調査の協力が得られた医療機関において本薬が投与された全症例を対象に製造販売後調査を実施する。また、当該調査で症例が 100 例集積された段階で、臨床試験における安全性情報との比較も含めた安全性の評価等を行い、更なる情報収集の必要性について検討する。

機構は、現時点における本薬のリスク管理計画（案）については、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 2 及び表 3 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。前述のとおり、申請者は可能な限り全症例を対象として製造販売後調査を実施する旨回答している。機構は、臨床試験で検討された日本人症例は 6 例と限られているものの、本薬の代謝等に人種差はないと考えられること、また、国内外の臨床試験では臨床上問題となる有害事象は認められていないこと、及びアナフィラキシー等の発現頻度の低い重篤な有害事象は通常の医薬品安全性監視活動において情報収集が可能であることから、本剤の使用実態下における安全性及び有効性を検討する目的で、可能な限り全症例を対象とした製造販売後調査を実施することに問題はないと判断した。

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

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	<ul style="list-style-type: none"> ・中和抗体（インヒビター）の発生 ・ショック、アナフィラキシー ・血栓塞栓症 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

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

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・使用成績調査 ・製造販売後臨床試験¹ 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査

1：本薬の承認取得後に 9HB01EXT 試験（継続中）を製造販売後臨床試験に読み替えて、各医療機関で本薬が使用可能となるまで実施

表 3：使用成績調査計画（案）の骨子

目的	日常診療（長期使用も含む）における本薬の安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	血液凝固第 IX 因子欠乏患者
観察期間	2 年間
予定症例数	100 例
主な調査項目	患者背景、本薬の投与状況（手術時投与の場合は手術に関する情報も含む）、併用薬・併用療法、臨床検査、有害事象、有効性

(6) 品質について

機構は、追加設定された規格及び試験方法の項目について、提出を求めていたデータを確認した結果、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、治験依頼者が使用していた電子データ処理システムは、治験責任医師等が症例報告書の一部の変更・修正を確認できない仕様であったことが認められた。以上の改善すべき事項が発見されたものの、症例報告書に記載された最終的なデータについては、治験責任医師が点検し、内容を確認していることから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。また、本剤は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品に該当すると判断する。

[効能・効果]

血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

[用法・用量]

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、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。