

## 審議結果報告書

平成 26 年 11 月 6 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] リクスビス静注用250、同静注用500、同静注用1000、同静注用2000、同静注用3000  
[一 般 名] ノナコグ ガンマ (遺伝子組換え)  
[申 請 者 名] バクスター株式会社  
[申請年月日] 平成 25 年 12 月 26 日

### [審 議 結 果]

平成 26 年 10 月 27 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、原体及び製剤はいずれも毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品に該当するとされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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	訂正前	訂正後
3	下 7	NeuAc <sub>0,2</sub> {Gal-GlcNAc	NeuAc <sub>0,2</sub> {Gal-GalNAc
3	下 5	GluNAc : N-アセチルグルコサミン	GlcNAc : N-アセチルグルコサミン

(下線部修正)

## 審査報告書

平成 26 年 10 月 8 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]	リクスビス静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、同静注用 3000
[一 般 名]	ノナコグ ガンマ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	バクスター株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 12 月 26 日
[剤形・含量]	1 パイアル中にノナコグ ガンマ（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]	ノナコグ ガンマは、遺伝子組換えヒト血液凝固第 IX 因子であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ノナコグ ガンマは、415 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約 54,000）である。 Nonacog gamma is a recombinant human blood coagulation factor IX produced in Chinese hamster ovary cells. Nonacog gamma is a glycoprotein (molecular weight: ca.54,000) consisting of 415 amino acid residues.
[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

[アミノ酸配列]

```

YNSGKLEEFV QGNLERECME EKCSFEEARE VFENTERTTE FWKQYVDGDQ
CESNPCLNGG SCKDDINSYE CWCPFGFEGK NCELDVTCNI KNGRCEQFCK
NSADNKVVCS CTEGYRLAEN QKSCEPAVVF PCGRVSVSQT SKLTRAEAVF
PDVDYVNSTE AETILDNITQ STQSFNDFTR VVGGEDAKPG QFPWQVVLNG
KVDAFCGGSI VNEKWI VTAA HCVETGVKIT VVAGEHNIEE TEHTEQKRNV
IRIIPHNNYN AAINKYNHDI ALLELDEPLV LNSYVTPICI ADKEYTNI FL
KFGSGYVSGW GRVFHKGRSA LVLQYLRVPL VDRATCLRST KFTIYNNMFC
AGFHEGGRDS CQGDSGGPHV TEVEGTSFLT GIISWGEECA MKGKYGIYTK
VSRVYVNWIKE KTKLT

```

鎖内ジスルフィド結合：実線

γ-カルボキシ化：Glu<sup>7</sup>、Glu<sup>8</sup>、Glu<sup>15</sup>、Glu<sup>17</sup>、Glu<sup>20</sup>、Glu<sup>21</sup>、Glu<sup>26</sup>、Glu<sup>27</sup>、Glu<sup>30</sup>

部分的γ-カルボキシ化：Glu<sup>33</sup>、Glu<sup>36</sup>、Glu<sup>40</sup>

部分的水酸化：Asp<sup>64</sup>

部分的硫酸化：Tyr<sup>155</sup>

糖鎖結合：Ser<sup>53</sup>、Ser<sup>61</sup>、Asn<sup>157</sup>、Asn<sup>167</sup>

部分的糖鎖結合：Thr<sup>159</sup>、Thr<sup>169</sup>、Thr<sup>172</sup>、Thr<sup>179</sup>

主な糖鎖構造：

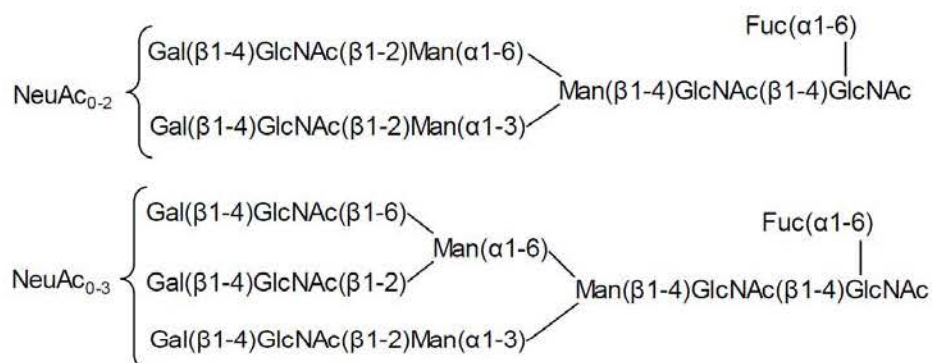
Ser<sup>53</sup>

Xyl-Xyl-Glc

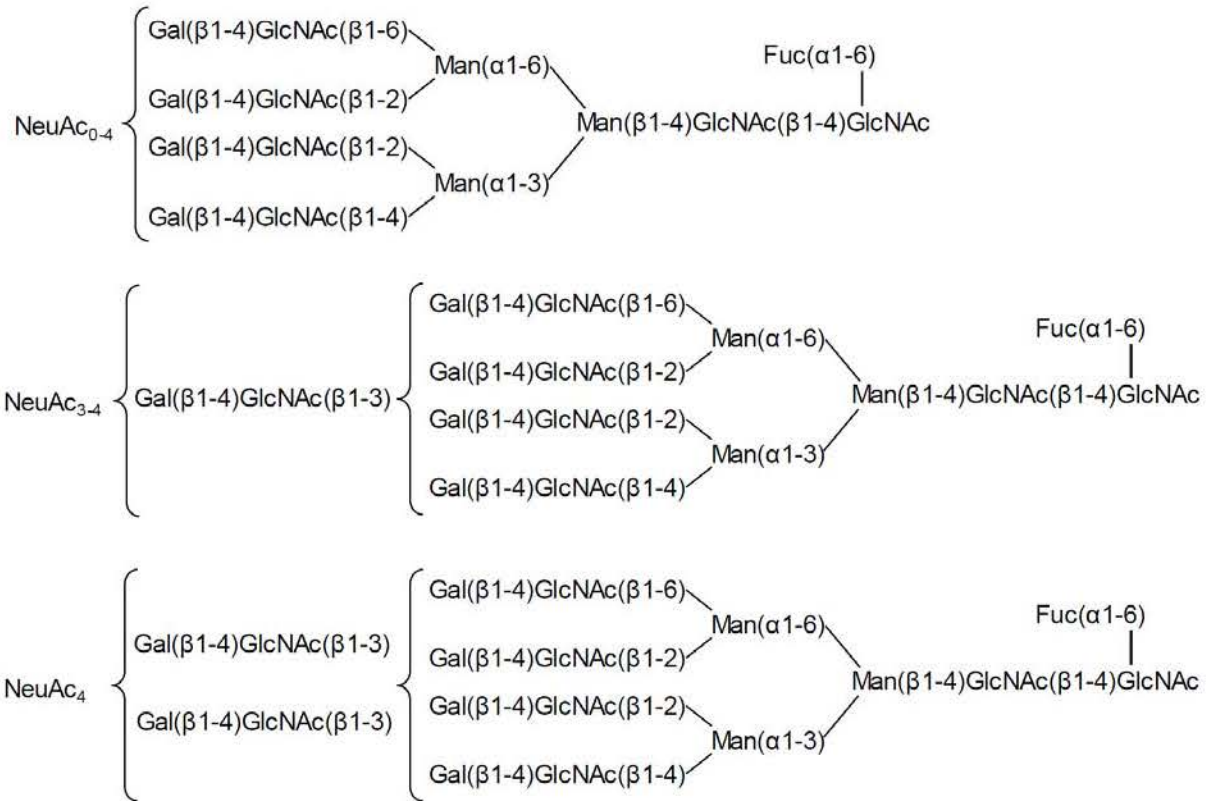
Ser<sup>61</sup>

NeuAc<sub>0-1</sub>-Gal-GlcNAc-Fuc\*

Asn<sup>157</sup>、Asn<sup>167</sup>



\*承認情報提供時に修正（訂正前：NeuAc<sub>0,1</sub>-Gal-GlcNAc-Fuc）



Thr<sup>159</sup>、Thr<sup>169</sup>、Thr<sup>172</sup>、Thr<sup>179</sup>

NeuAc<sub>0-2</sub>{Gal-GlcNAc\*}

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、GluNAc : *N*-アセチルグルコサミン、Fuc : フコース、Man : マンノース、GalNAc : *N*-アセチルガラクトサミン

分子式 : C<sub>2053</sub>H<sub>3114</sub>N<sub>558</sub>O<sub>665</sub>S<sub>25</sub> (タンパク質部分)

分子量 : 約 54,000

\*承認情報提供時に修正 (訂正前 : NeuAc<sub>0,2</sub>{Gal-GlcNAc})

## 審査結果

平成 26 年 10 月 8 日

[販 売 名]                   リクスビス静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、  
同静注用 3000

[一 般 名]                   ノナコグ ガンマ（遺伝子組換え）

[申 請 者 名]               バクスター株式会社

[申請年月日]               平成 25 年 12 月 26 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、下記の承認条件を付した上で、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 5mL で溶解し、静脈内に注射する。なお、10mL/分  
を超えない速度で注入すること。  
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 40～75 国際単位を週 2 回  
投与し、12 歳未満の小児に対しては体重 1kg 当たり 40～80 国際単位を  
週 2 回投与する。

[承 認 条 件]               医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

平成 26 年 8 月 22 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	リクスビス静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、同静注用 3000 (リクスビス注射用 250、他 4 品目 (申請時) から変更)
[一 般 名]	ノナコグ ガンマ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	バクスター株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 12 月 26 日
[剤形・含量]	1 パイアル中にノナコグ ガンマ (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]	本剤を添付の溶解液 5mL で溶解し、静脈内に注射する。なお、10mL/分を超えない速度で注入すること。 初回用量は通常、50 国際単位/kg とするが、患者の状態に応じて適宜増減できる。特に、定期補充療法においては年齢、補正回収率及び身体活動に応じて適宜増減する。また、次回以降は患者の状態に応じて適宜増減する。

### 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、止血に必要な分量の 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<sup>®</sup>M 静注用 (一般社団法人日本血液製剤機構)、ノバクト<sup>®</sup>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<sup>®</sup>-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<sup>®</sup>静注用 (ファイザー株式会社)、オルプロリクス<sup>®</sup>静注用 (パイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社)) が承認されている。

ノナコグ ガンマ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) は、米国バクスター社が開発した、遺伝子組換え FIX である。本薬の開発においては、■■■■ 年 ■ 月から本邦を含む海外 16 か国が参加する血友病 B 成人患者を対象とした国際共同第 I/III 相試験 (250901 試験) が実施され、続いて、海外において ■■■■ 年 ■ 月から血友病 B 小児患者を対象とした海外第 II/III 相試験 (251101 試験) 及び外科的処置を受ける血友病 B 患者を対象とした海外第 III 相試験 (251002 試験) が実施され、今般、250901 試験を主要な試験として、血友病 B 患者での定期的な投与による出血傾向の抑制効

果が示されたとして、承認申請が行われた。なお、本薬は、2014年6月現在、米国を始めとする4か国で承認されており、また、[REDACTED] [REDACTED] の [REDACTED] において承認申請が行われている。

## 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、有効成分であるノナコグ ガンマ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）を、[REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED] [REDACTED]を含む緩衝液（pH：[REDACTED]～[REDACTED]）を用いて調製される。

#### 1) 細胞基材の調製及び管理

##### ①セルバンクの調製

FIX 遺伝子発現構成体は、[REDACTED] [REDACTED] で作製された [REDACTED] [REDACTED] ライブラリーから単離された FIX 遺伝子（Ala148）を、遺伝子組換え技術により発現ベクターに挿入することで調製された。得られた FIX 遺伝子発現構成体をチャイニーズハムスター卵巣細胞由来である CHO-K1 細胞（以下、「CHO 細胞」）に形質導入し、FIX 遺伝子を発現する細胞株を単離した。さらに、FIX 遺伝子発現構成体が導入された CHO 細胞に、プロテアーゼである Furin の遺伝子発現構成体を形質導入し、ノナコグ ガンマを高発現する細胞株を単離した。この細胞株を起源として、評価用セルバンク、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。

##### ②MCB 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、特性解析として細胞生存率、細胞濃度、cDNA の組込みパターン（サザンブロット解析）、cDNA 配列の解析、cDNA コピー数、アイソザイムによる細胞株の確認試験、FIX 活性（[REDACTED]）及び FIX 量（[REDACTED] [REDACTED]）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、純度試験として、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、レトロウイルス否定試験（透過型電子顕微鏡試験及び [REDACTED] [REDACTED]）、逆転写酵素活性試験（[REDACTED] [REDACTED]）、*in vitro* 試験、*in vivo* 試験（乳飲みマウス、成熟マウス、発育鶏卵及びモルモット）、マウス微小ウイルス否定試験、げっ歯類ウイルス否定試験（マウス抗体産生試験及びハムスター抗体産生試験）、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。原薬はポリエチレンテレフタレート共重合ポリエステル（以下、「PETG」）製容器に分注される。

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	工程内管理試験
種培養工程	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ WCB を接種</li> <li>・ ルーフラスコ培養</li> <li>・ スピナーフラスコ培養</li> </ul>	細胞生存率、██████、無菌試験
前培養工程 1、2、3	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ バイオリアクターでの培養</li> </ul>	細胞生存率、██████、pH、
██████工程	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ██████ 培養</li> </ul>	細胞生存率、██████、pH、温度、██████、██████、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、 <i>in vitro</i> ウイルス否定試験、細胞の継代数
ハーベスト及びろ過工程	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ██████ろ過</li> <li>・ ██████ろ過</li> </ul>	エンドトキシン、微生物限度試験、██████
精製工程／ウイルス不活性化工程／原薬の調製工程	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 陰イオン交換クロマトグラフィー (██████)</li> </ul>	カラム負荷量、エンドトキシン、微生物限度試験、総タンパク質、pH
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ウイルス不活性化工程 (有機溶媒／界面活性剤処理)</li> </ul>	██████、エンドトキシン、微生物限度試験、██████
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ██████クロマトグラフィー工程 (██████)</li> </ul>	エンドトキシン、微生物限度試験、カラム負荷量
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ナノろ過工程 (██████)</li> </ul>	フィルター完全性試験、██████、██████、エンドトキシン
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 濃縮及び原薬の調製 (薬液調製) (陰イオン交換クロマトグラフィー)</li> </ul>	██████、微生物限度試験、回収率
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 原薬 (-60℃以下で保存)</li> </ul>	

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 CHO 細胞のみである。

本剤の製造に用いる CHO 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<sup>1</sup>

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log <sub>10</sub> )				
	X-MLV	BVDV	PRV	REO-3	MMV
陰イオンクロマトグラフィー ( <span style="background-color: black; color: black;">■■■</span> クロマトグラフィー)	<span style="background-color: black; color: black;">■■■</span>	<span style="background-color: black; color: black;">■</span>	<span style="background-color: black; color: black;">■</span>	<span style="background-color: black; color: black;">■</span>	<span style="background-color: black; color: black;">■</span>
有機溶媒/界面活性剤処理 <sup>2</sup>	<span style="background-color: black; color: black;">■■■</span>	<span style="background-color: black; color: black;">■■■</span>	<span style="background-color: black; color: black;">■■■</span>	<span style="background-color: black; color: black;">■</span>	<span style="background-color: black; color: black;">■■■</span>
<span style="background-color: black; color: black;">■■■</span> ナノろ過 ( <span style="background-color: black; color: black;">■■■■■■■■■■</span> )	<span style="background-color: black; color: black;">■■■</span>	<span style="background-color: black; color: black;">■■■</span>	<span style="background-color: black; color: black;">■</span>	<span style="background-color: black; color: black;">■■■</span>	<span style="background-color: black; color: black;">■■■</span>
総ウイルスクリアランス指数	>17.3	>10.6	>4.7	>9.5	>7.0

X-MLV：異種指向性ネズミ白血病ウイルス、BVDV：ウシウイルス性下痢症ウイルス、PRV：仮性狂犬病ウイルス、REO-3：レオウイルスタイプ3、MMV：マウス微小ウイルス

n.d：未実施

1：独立した2回の試験結果のうち、低い値を採用。

2：実製造における有機溶剤/界面活性剤添加量の■■■%で試験実施。

#### 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。

- ・ 製造スケールアップ (■■■L→■■■L→■■■L→■■■L)
- ・ 製造パラメータの変更 (培養工程の管理値、精製工程のカラム条件)

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/同質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

- ・ トリプシンによるペプチドマップ (以下、「トリプシンペプチドマップ」) 及び Arg-C エンドペプチダーゼによるペプチドマップ (以下、「Arg-C ペプチドマップ」) の結果、FIX の全アミノ酸配列が保持されていることが確認された。
- ・ エドマン分解分析の結果、N 末端アミノ酸配列 Tyr-Asn-Ser-Gly-Lys が確認されたことから、正しくプロセッシングされていることが示された。また、N 末端アミノ酸配列 Ala-Glu-Ala-Val-Phe が 2% 検出されたことから、活性化された本薬 (以下、「rFIXa」) が存在することが示された。

##### ii) 二次構造

- ・ 非還元試料におけるトリプシン、キモトリプシン、Glu-C エンドペプチターゼ及びペプシン消化処理後のペプチドマップにより、11 個のジスルフィド結合が同定された。

##### iii) 三次構造 (高次構造)

- ・ サイズ排除クロマトグラフィー (以下、「SEC-HPLC」) により、単量体で構成されていることが確認され、わずかに二量体及び凝集体が確認された。
- ・ 分析超遠心法により、沈降係数約 ■■■S の単量体であることが確認された。また、沈降係数 ■■■S 以上の高分子量体が少量認められた。
- ・ ■■■■■■■■■■ 及び ■■■■■■■■■■ により、単量体の分子量は ■■■ ~ ■■■ kDa であることが確認された。

- ・ 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 ( $A_{280\text{nm}}$ ) を示し、芳香族アミノ酸残基を有するタンパク質構造であることが示された。
- ・ 動的光散乱の結果、原薬における本薬の流体力学直径  $\blacksquare \sim \blacksquare \text{nm}$  であることが確認された。製剤化された本薬及び対照製剤である  $\blacksquare$  (以下、「 $\blacksquare$ 」) の流体力学直径は、それぞれ  $\blacksquare \sim \blacksquare \text{nm}$  及び  $\blacksquare \sim \blacksquare \text{nm}$  であった。
- ・ 円偏光二色性スペクトル法により、本薬は、 $\alpha$ -ヘリックス、 $\beta$ -シート、ターン及びランダムコイル構造からなるタンパク質であることが示された。
- ・ フーリエ変換赤外分光法により、 $\alpha$ -ヘリックス及び $\beta$ -シート構造を有することが確認された。また、原薬及び製剤における $\alpha$ -ヘリックス含量及び $\beta$ -シート含量が同程度であることが示された。

#### iv) 遺伝子組換え FIX の高次構造と比較

- ・  $\blacksquare$ 、円偏光二色性スペクトル法及びフーリエ変換赤外分光法により、本薬の高次構造は、 $\blacksquare$ と類似していることが示された。

#### v) 翻訳後修飾

##### a) $\gamma$ -カルボキシル化

- ・ トリプシンペプチドマップ及び Arg-C ペプチドマップの結果、FIX の N 末端領域の 12 個のグルタミン酸残基が $\gamma$ -カルボキシル化されていることが確認された。また、陰イオン交換クロマトグラフィーにより、本薬 1mol あたりの総 $\gamma$ -カルボキシグルタミン酸含量は、 $\blacksquare \sim \blacksquare \text{mol}$  であることが確認された。

##### b) 糖鎖付加

定量的単糖測定により、7種類の単糖(ガラクトース、*N*-アセチルグルコサミン、マンノース、フコース、キシロース、グルコース及び *N*-アセチルガラクトサミン)が一定量、検出された。液体クロマトグラフィー及びMALDI-TOF MSにより、以下の糖鎖修飾が確認された。

- ・ *N*-結合型糖鎖付加  
アスパラギン残基 (Asn157 及び Asn167) に *N*-結合型糖鎖付加部位が確認され、付加された糖鎖構造は主にシアル化された三又は四分岐構造であることが確認された。また、全 *N*-結合型糖鎖の荷電状態は、*N*-グリカン (指数) で表され、その値は  $\blacksquare \sim \blacksquare$  であった。
- ・ *O*-結合型糖鎖付加  
L 鎖のセリン残基 (Ser53 及び Ser61) に *O*-結合型糖鎖付加部位が確認され、Ser53 の主要な糖鎖構造は Xyl-Xyl-Glc 及び Ser61 の主要な糖鎖構造は NeuAc-Gal-GlcNAc-Fuc であることが確認された。また、活性化ペプチド部のスレオニン残基 (Thr159、Thr169、Thr172 及び Thr179) に *O*-グリコシル化部位が確認されたが、糖鎖付加されているのはわずかであった。

##### c) シアル酸付加

イオン交換クロマトグラフィーによるアイソクラティック分離法により、糖鎖の非還元末端にあるシアル酸の構造は NeuAc であることが同定された。逆相クロマトグラフィー (以下、「RP-HPLC」) により、原薬 1mg あたりの総シアル酸含量は、 $\blacksquare \sim \blacksquare \text{nmol}$  であることが示された。

##### d) その他

- ① LC-MS を用いたペプチドマップ法により、以下の翻訳後修飾の有無が確認された。
- ・ Asp64 に、部分的な水酸化が確認された。
  - ・ Ser68 及び Ser158 には、リン酸化が検出されなかった。
  - ・ Tyr155 に、部分的な硫酸化が確認された。
- ② イソアスパラギン酸含量の測定により、28 のアスパラギン残基の約 [REDACTED] % がアミド分解により、イソアスパラギン酸に変化していることが確認された。

## ②物理的・化学的性質

### i) 分子量

- ・ MALDI-TOF MS により、分子量 53.7kDa であることが確認された。

### ii) ドメイン構造

- ・ RP-HPLC により、活性化血液凝固第 XI 因子（以下、「FXIa」）処理により活性化ペプチドが切断されることが確認された。
- ・ FXIa 処理後の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、本薬は、L 鎖、活性化ペプチド及び H 鎖から構成され、L 鎖と H 鎖がジスルフィド結合していることが確認された。

### iii) アイソフォーム

等電点電気泳動により、pI4.2 から 4.6 に複数のアイソフォームが確認された。

## ③生物学的性質

血液凝固に関連する活性について、以下の方法で測定した。いずれの活性についても、原薬及び製剤並びにベネフィクスは同程度であった。

- ・ 内因性トロンビン産生能（ETP）の測定による FIX 補完能
- ・ トロンビンバースト産生速度の測定によるピークトロンビン値
- ・ 組織因子—リン脂質複合体存在下、FXIa 及び活性化ヒト血液凝固第 VII 因子による FIX の活性化速度及び最大 FIXa 濃度
- ・ 表面プラズモン共鳴法によるカルシウム存在下におけるリン脂質結合性

## ④目的物質関連物質

本薬の目的物質関連物質に該当するとされた分子種は挙げられていない。

## ⑤不純物

### i) 製造工程由来不純物

CHO 細胞由来不純物（宿主細胞由来タンパク質（以下、「HCP」）、宿主細胞由来 DNA 及び Furin）、細胞培養工程由来不純物（β-D グルカン、培地由来大豆ペプトン加水分解物、培地由来ビタミン K<sub>3</sub> 及び培地由来ポロキサマー-188）及び精製工程由来不純物（[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]（以下、「[REDACTED]」）及び [REDACTED]）が製造工程由来不純物とされた。

製造工程由来不純物は、いずれ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。HCP、Furin、[REDACTED] 及び [REDACTED] 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

rFIX の凝集体（多量体及び二量体）、rFIX のプロペプチド体、低分子量不純物（本薬の分解生成物）、rFIXa、酸化物及びアミド分解物が目的物質由来不純物とされた。

目的物質由来不純物は、いずれ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。

rFIX の凝集体（多量体及び二量体）、低分子量不純物及び rFIXa 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、確認試験（ウエスタンブロット、ペプチドマップ、 $\gamma$ -カルボキシグルタミン酸及びN-グリカン（指数））、pH、純度試験（rFIX（RP-HPLC）、分子量分布（SEC-HPLC）、SDS-PAGE（銀染色）、CHO 細胞由来タンパク質、rFIXa、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びFurin）、エンドトキシン、シアル酸含量、微生物限度試験、比活性及び力価が設定されている。

審査の過程で、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、Furin 及び微生物限度試験が設定された。

## 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	-60℃	8	PETG 製容器	24 か月
加速試験	-30℃	5	PETG 製容器	24 か月
	-15℃	5		

PETG 製容器を用いた長期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、PETG 製容器を用いて、-60℃以下で保存するとき、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、ホウケイ酸ガラスバイアル）あたり、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、塩化ナトリウム、塩化カルシウム水和物、D-マンニトール、精製白糖、ポリソルベート 80 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、2000 及び 3000 IU の製剤は 1 バイアルあたり XXXX 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、ホウケイ酸ガラスバイアルに充てんされた注射用水が添付される。溶解液量は XXXX mL 充てんされている。

## 2) 製造方法

製剤の製造工程は、処方、滅菌ろ過、無菌充填、凍結乾燥、包装・表示及び保管からなる。重要工程は、処方、滅菌ろ過、無菌充填、凍結乾燥とされている。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。

- ・ 製剤の処方変更（塩化ナトリウムの濃度変更  $\blacksquare$  mM $\rightarrow$ 60mM)
- ・ 製造所の変更及び製造装置の変更
- ・ スケールアップ ( $\blacksquare$  kg $\rightarrow$   $\blacksquare$  ~  $\blacksquare$  L)
- ・ 製造管理パラメータの変更（凍結乾燥条件）

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／同質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（溶解前及び溶解後）、確認試験（ウエスタンブロット）、pH、浸透圧、純度試験（SDS-PAGE、分子量分布（SEC-HPLC）及びrFIXa）、水分、再調製時間、エンドトキシン、質量偏差試験、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌試験、比活性及び力価が設定されている。

添付溶解液は日局注射用水に適合することが示されている。

## 5) 製剤の安定性

250 IU、500 IU、1000 IU、2000 IU 及び 3000 IU 製剤は、容器施栓系及び製剤処方が同一で有効成分を変化させた含量違いの製剤である。本申請では、実生産スケールで製造された 250 IU 製剤及び 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（保存形態は、全てガラスバイアル）

	保存条件	使用ロット数	実施期間
長期保存試験	5±3℃	250、500、3000 IU 製剤各 3 ロット 1000、2000 IU 製剤各 2 ロット	24 か月
中間的試験	25±2℃、60±5%RH 30±2℃、65±5%RH	250、500、3000 IU 製剤各 3 ロット 1000、2000 IU 製剤各 2 ロット	24 か月
加速試験	40±2℃、75±5%RH	250、3000 IU 製剤各 3 ロット 500、1000 IU 製剤各 2 ロット 2000 IU 製剤 1 ロット	6 か月
苛酷試験（温度）	50±2℃	500、1000 IU 製剤各 1 ロット	3 か月
溶解後安定性試験	室温	500、3000 IU 製剤各 3 ロット 250、1000、2000 IU 製剤 2 ロット	溶解後 24 時間
光安定性試験	総照度として 120 万 lx・hr 以上及び総近紫外エネルギー 533W・hr/m <sup>2</sup>	250、3000 IU 製剤各 1 ロット	7 時間

長期保存試験及び中間的試験では、実施期間を通じて全ての試験項目が規格に適合した。

加速試験及び苛酷試験では、水分量の増加傾向及び二量体／多量体の増加傾向が認められたが、規格の範囲内であった。

光安定性試験では、主な項目として力価及び rFIXa について試験が実施され、安定であることが確認されている。

溶解後の安定性試験は、長期保存試験（24 か月）後、添付溶解液で再溶解後に実施され、バイアル容器で保存（室温）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（2～8℃、25℃及び30℃で60 か月、45℃で6 か月）が実施され、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、2～8℃で保存するとき、24 か月と設定された。

### (3) 標準物質

定性用標準物質及び定量用標準物質は、原薬ロットから製剤と同じ処方力価 [ ] IU/mL に調製されたのち、凍結乾燥後、[ ]℃以下で凍結保存されている。それぞれの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。審査の過程で原薬の規格及び試験方法として追加設定された項目（[ ]、[ ]、Furin 及び微生物限度試験）に関してロット分析結果の提出を求め、申請者は、当該データを取得中である。機構は、当該データを確認し、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) 薬理試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

本薬の効力を裏付ける試験として、血液凝固第 IX 因子（以下、「FIX」）ノックアウト（以下、「ko」）マウスを用いた血液凝固及び止血に係る *in vivo* 試験の成績が提出された。安全性薬理試験としてカニクイザルを用いた試験の成績が提出された。効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験において、本薬の比較対象とされた類薬は、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）（以下、「ベネフィクス」））、人血漿由来 FIX 製剤（Mononine®（CSL Behring 社）（以下、「Mononine」））及び乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体製剤（ファイバ注射用（バクスター株式会社）（以下、「ファイバ」））であった。

### (1) 効力を裏付ける試験

本薬の効力を裏付ける試験として、FIX ko マウスを用いた以下の 3 試験の成績が提出された。申請者はこれらの試験結果から本薬の止血効果が確認されたと説明している。

#### 1) 血液凝固の反応時間に及ぼす影響 (4.2.1.1-2)

FIX ko マウスに、本薬又はベネフィクスを 10 若しくは 75 IU/kg 又は本薬の溶媒（陰性対照）を静脈内投与した（雌雄各 5 匹/群）。投与 5 分後に採血し、トロンボエラストグラムによる血液凝固時間の解析を実施した。凝固時間の中央値は、本薬及びベネフィクスの 75 IU/kg 群でそれぞれ 54.5 及び 56.2 分であり、陰性対照（98.7 分）と比較して凝固時間の短縮が認められた。また、本薬 10 IU/kg 群の凝固時間の中央値は 79.2 分であった。申請者は、以上の結果から、本薬による凝固時間の短縮は用量に依存的な傾向があり、ベネフィクスと同程度であると説明している。

#### 2) FIX ko マウス尾端出血モデルによる評価 (4.2.1.1-3)

FIX ko マウスに、本薬（3 ロット）75 IU/kg、ベネフィクス 75 IU/kg、Mononine 75 IU/kg 又は本薬の溶媒（陰性対照）を静脈内投与した（雌雄各 8 匹/群）。投与 5 分後に尾端切断による失血量を測定したところ、失血量の中央値は、本薬 75 IU/kg 群（3 ロット）で 42、145 及び 229mg、ベネフィクス群で 40mg、Mononine 群で 50mg であり、いずれの製剤についても陰性対照群（1036mg）と比較して失血量が減少した。

申請者は以上から、本薬の止血効果はベネフィクス及び Mononine と同程度であると説明している。また、FIX ko マウスに対して本薬を 10、25 又は 100 IU/kg 投与し（雌雄各 8 匹/群）、尾部切断による失血量を測定したところ、失血量の中央値は、それぞれ 927、204 及び 32mg であったことから、投与量の増加に伴い失血量が減少したと説明している。

#### 3) FIX ko マウス FeCl<sub>3</sub> 誘発性頸動脈閉塞モデルによる評価 (4.2.1.1-4)

FIX ko マウスに、本薬（3 ロット 75 IU/kg）、ベネフィクス 75 IU/kg 若しくは Mononine 75 IU/kg（雌雄各 5 匹/群）又は本薬の溶媒（陰性対照、雌雄混合 11 匹）を静脈内投与した。投与 15 分後に頸動脈を露出し 15%FeCl<sub>3</sub> を浸透させた濾紙を 3 分間留置して血管内皮障害を誘導し、その後 30 分間の平均血流量をモニターして、血栓形成による頸動脈閉塞までの時間（以下、「閉塞時間」）を測定した。閉塞時間の中央値は、本剤 75 IU/kg 群（3 ロット）は 3.3、4.8 及び 4.4 分、ベ

ネフィクス群は 4.6 分、Mononine 群は 5.1 分であり、陰性対照群（30 分超）に比べて閉塞時間の短縮が観察された。

申請者は以上から、本薬の止血効果は、ベネフィクス及び Mononine と同程度であると説明している。

## **(2) 副次的薬理試験**

副次的薬理試験として、以下の試験の成績が提出された。また、申請者は、ラット及びカニクイザルを用いた非臨床試験（「(iii) 毒性試験成績の概要<提出された資料の概略> (1) 単回投与毒性試験及び (2) 反復投与毒性試験の項参照）において、副次的薬理作用は認められなかったと説明している。

### **1) 血栓形成性の評価（4.2.1.2-1 及び 4.2.1.2-2）**

ウサギに対し、本薬（3 ロット）750 IU/kg（雌雄各 3 匹/群）又はファイバ 20 U/kg（陽性対照、雌雄各 1 匹）を静脈内（ポータル）投与した。血栓形成性を Wessler のうっ血性血栓症モデル（*J Appl Physiol* 14:943-946, 1959）を用いて評価したところ、ファイバ群で血栓形成性が確認されたのに対し、本薬群では血栓形成性は確認されなかった。

## **(3) 安全性薬理試験**

安全性薬理試験として、GLP 準拠で実施された以下の試験の成績が提出された。申請者は、中枢神経系に対する評価について、マウス及びカニクイザルでの単回投与毒性試験並びにラット及びカニクイザルの反復投与毒性試験（「(iii) 毒性試験成績の概要<提出された資料の概略> (1) 単回投与毒性試験及び (2) 反復投与毒性試験の項参照）において、中枢神経系に対する本薬の影響は認められなかったと説明している。

### **1) 心血管系及び呼吸系への影響（4.2.1.3-1）**

カニクイザルに対し、本薬 75 若しくは 450 IU/kg（雄 4 匹/群）又は本薬の溶媒（陰性対照）（雄 8 匹/群）を静脈内投与した。いずれの投与群においても、本薬に関連する心血管系及び呼吸系への影響は観察されなかった。また、申請者は、雌性の動物を用いなかったことの評価への影響について、雌雄のカニクイザルを用いた反復投与毒性試験の結果、性差は認められなかったことから、雄性動物における安全性薬理評価で、雌性動物における影響も評価可能と考えたと説明している。

## **<審査の概略>**

機構は、中枢神経系に対する安全性薬理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申請者に説明を求め、申請者は以下のように説明した。

FIX の作用機序は特異的であることから、中枢神経系に対する望ましくない薬理作用を有するとは考えにくい。また、マウス及びカニクイザルを用いた単回投与毒性試験、並びにカニクイザルを用いた心血管系及び呼吸系への影響の評価を目的とした安全性薬理試験において、行動観察及び一般状態の変化は認められなかった。また、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性



試験における行動観察、一般状態及び病理組織学的所見において、中枢神経系への作用を示唆する変化は認められなかった。

機構は、本薬の中枢神経系に対する安全性薬理については、提示された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 FIX としての活性を有し、生体における止血効果が期待できるものとする。また、提示された安全性薬理試験の結果から、本薬の安全性について特に懸念事項はないものとする。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

薬物動態に関する資料として、FIX ko マウス、ラット及びカニクイザルを用いた試験成績が提出された。血漿検体中の FIX 活性は、FIX ko マウスでは発色測定法により、カニクイザルでは活性化部分トロンボプラスチン時間に基づく凝固一段法により測定された。FIX 活性の定量下限値は、いずれの動物においても 0.04 IU/mL であった。また、血漿検体中の FIX 濃度は ELISA 法により測定され、定量下限値はマウス及びラットで 0.04 µg/mL、カニクイザルで 0.4µg/mL であった。

### (1) 吸収

本薬の吸収に関して、FIX ko マウス、ラット及びカニクイザルを用いた以下の試験成績が提出された。申請者はこれらの試験結果から、本薬の PK プロファイルはベネフィクスと類似していると考察している。

#### 1) FIX ko マウス単回投与試験 (4.2.2.2-1 及び 4.2.2.2-2)

FIX ko マウスに本薬 75、200 若しくは 750 IU/kg、ベネフィクス 75 IU/kg 又は Mononine 75 IU/kg を静脈内投与し、各被験薬の投与前、投与後 5 及び 15 分、並びに 1、3、6、10 及び 16 時間について、血漿中 FIX 活性及び濃度が測定された (測定時点ごとに雌雄各 5 匹/群)。FIX 活性及び FIX 濃度に基づく PK パラメータは、それぞれ表 3-1 及び表 3-2 のとおりであった。

表 3-1 : FIX ko マウスにおける FIX 活性に基づく PK パラメータ (点推定値 [95%信頼区間])

被験薬	用量 (IU/kg)	用量補正 AUC <sub>0-tlast</sub> (hr・IU/mL /IU/kg)	用量補正 AUC <sub>0-∞</sub> (hr・IU/mL /IU/kg) <sup>a</sup>	MRT (hr) <sup>a</sup>	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL (mL/hr /kg) <sup>a</sup>	V <sub>ss</sub> (mL/kg) <sup>a</sup>	IVR (%)
本薬	75	0.0067 [0.0062, 0.0072]	0.0076	7.3	5.5 [4.0, 5.9]	131.0	957.2	9.0 [7.9, 10.2]
	200	0.0108 [0.0103, 0.0113]	0.0125	7.0	5.9 [5.2, 6.4]	80.1	559.0	17.7 [14.8, 21.4]
	750	0.0231 [0.0219, 0.0246]	0.0241	4.5	3.7 [3.1, 3.8]	41.5	188.6	30.1 [26.0, 33.7]
ベネフィクス	75	0.0056 [0.0052, 0.0061]	0.0080	12.3	9.2 [7.8, 10.1]	125.6	1542.4	8.7 [8.2, 9.2]
Mononine	75	0.0098 [0.0093, 0.0102]	0.0112	7.3	5.3 [4.9, 5.8]	89.4	649.2	11.6 [7.8, 13.7]

検体数は、測定時点ごとに各群 10 匹。

a : 本試験のデザインに適用可能な AUC<sub>0-∞</sub> の 95%信頼区間を算出するための計算式がないため、点推定値のみ示す。また、MRT、CL 及び V<sub>ss</sub> は、算出に AUC<sub>0-∞</sub> を用いるため、同様に点推定値のみ示す。

用量補正 AUC<sub>0-tlast</sub> : 用量で補正した時間 0 から最終測定時点までの血漿中 FIX 活性-曲線下面積、用量補正 AUC<sub>0-∞</sub> : 用量で補正した時間 0 から無限大時間までの血漿中 FIX 活性-曲線下面積、MRT : 平均滞留時間、t<sub>1/2</sub> : 半減期、CL : クリアランス、V<sub>ss</sub> : 定常状態における分布容積、IVR : 生体内回収率

表 3-2 : FIX ko マウスにおける FIX 濃度に基づく PK パラメータ (点推定値 [95%信頼区間])

被験薬	用量 (IU/kg)	用量補正 AUC <sub>0-tlast</sub> (hr・μg/mL /μg/kg)	用量補正 AUC <sub>0-∞</sub> (hr・μg/mL /μg/kg) <sup>a</sup>	MRT (hr) <sup>a</sup>	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL (mL/hr /kg) <sup>a</sup>	V <sub>ss</sub> (mL/kg) <sup>a</sup>	IVR (%)
本薬	75	0.0174 [0.0167, 0.0181]	0.0273	15.3	11.0 [10.1, 12.7]	36.7	559.7	16.9 [15.4, 19.3]
	200	0.0183 [0.0178, 0.0188]	0.0237	10.4	8.1 [7.6, 8.6]	42.2	438.8	20.9 [18.6, 23.0]
	750	0.0221 [0.0210, 0.0235]	0.0244	6.0	4.9 [4.6, 5.2]	41.0	248.0	32.2 [30.4, 34.6]
ベネフィクス	75	0.0254 [0.0241, 0.0274]	0.0370	13.5	9.6 [6.9, 12.0]	27.0	365.6	16.1 [14.5, 17.8]
Mononine	75	0.0201 [0.0193, 0.0210]	0.0259	10.3	7.6 [7.1, 8.3]	38.6	396.9	21.7 [16.5, 23.9]

検体数は、測定時点ごとに各群 10 匹。

a : 本試験のデザインに適用可能な AUC<sub>0-∞</sub> の 95%信頼区間を算出するための計算式がないため、点推定値のみ示す。また、MRT、CL 及び V<sub>ss</sub> は、算出に AUC<sub>0-∞</sub> を用いるため、同様に点推定値のみ示す。

## 2) 正常ラット単回投与試験 (4.2.2.2-3)

正常ラット (雌雄各 5 匹/群) に本薬 500、1000 若しくは 1500μg/kg、ベネフィクス 500μg/kg 又は Mononine 500μg/kg を静脈内投与した。各被験薬の投与前、投与後 5、30 及び 90 分、並びに 4、7 及び 10 時間について、血漿中 FIX 濃度が測定された。いずれの被験薬も 2 相性の消失が認められ、PK パラメータは表 3-3 のとおりであった。

表 3-3：正常ラットにおける FIX 濃度に基づく PK パラメータ（幾何平均値 [95%信頼区間]）

被験薬	用量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	用量補正 $\text{AUC}_{0-\text{tlast}}$ ( $\text{hr} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}/\mu\text{g}/\text{kg}$ )	MRT (hr)	$t_{1/2\alpha}$ (hr)	$t_{1/2\beta}$ (hr)	CL ( $\text{mL}/\text{hr}/\text{kg}$ )
本薬	500	0.023 [0.021, 0.026]	7.8 [7.0, 8.7]	2.1 [1.4, 3.3]	3.4 [3.1, 3.7]	32.0 [29.1, 35.1]
	1000	0.026 [0.023, 0.029]	6.8 [6.1, 7.5]	1.9 [1.2, 2.9]	3.1 [2.8, 3.4]	30.2 [27.5, 33.2]
	1500	0.027 [0.024, 0.031]	6.6 [6.0, 7.4]	2.2 [1.4, 3.3]	3.0 [2.8, 3.3]	28.7 [25.4, 32.4]
ベネフィクス	500	0.032 [0.029, 0.035]	7.1 [6.4, 7.9]	2.3 [1.5, 3.5]	3.1 [2.8, 3.4]	24.1 [21.8, 26.6]
Mononine	500	0.031 [0.028, 0.034]	10.2 [8.9, 11.6]	1.2 [0.8, 1.8]	4.1 [3.6, 4.7]	21.1 [19.3, 23.1]

検体数は、各群 10 匹。

$t_{1/2\alpha}$ ：分布相半減期、 $t_{1/2\beta}$ ：消失相半減期

### 3) カニクイザル単回投与試験 (4.2.2.2-4)

カニクイザル（雌雄各 2 匹/群）に本薬 150、300 若しくは 450 IU/kg、又はベネフィクス 150 IU/kg を静脈内投与した。各被験薬の投与前、投与後 5、30 及び 90 分、並びに 3、6、9、12、18、24 及び 36 時間について、血漿中 FIX 活性及び FIX 濃度が測定された。FIX 活性及び FIX 濃度に基づく PK パラメータは、それぞれ表 3-4 及び表 3-5 のとおりであった。

表 3-4：カニクイザルにおける FIX 活性に基づく PK パラメータ（平均値±標準偏差）

被験薬	用量 (IU/kg)	用量補正 $\text{AUC}_{0-\text{tlast}}$ ( $\text{hr} \cdot \text{IU}/\text{mL}/\text{IU}/\text{kg}$ )	MRT (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL ( $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ )	$V_{ss}$ (L/kg)	IVR (%)
本薬	150	0.0805±0.00582	15.6±1.44	10.5±0.695	0.182±0.0216	0.168±0.00528	39.8±3.68
	300	0.0787±0.00910	14.0±2.56	10.0±1.57	0.192±0.0286	0.160±0.0214	42.8±8.30
	450	0.0890±0.00325	14.1±2.11	9.9±0.934	0.168±0.0107	0.142±0.0126	58.0±14.9
ベネフィクス	150	0.0813±0.0139	15.9±3.60	11.6±3.10	0.185±0.0437	0.171±0.0226	38.3±3.70

検体数は、各群 4 匹。

表 3-5：カニクイザルにおける FIX 濃度に基づく PK パラメータ（平均値±標準偏差）

被験薬	用量 (IU/kg)	用量補正 $\text{AUC}_{0-\text{tlast}}$ ( $\text{hr} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}/\mu\text{g}/\text{kg}$ )	MRT (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL ( $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ )	$V_{ss}$ (L/kg)	IVR (%)
本薬	150	0.133±0.0294	17.9±3.07	12.1±2.09	0.109±0.00286	0.113±0.0163	68.8±5.14
	300	0.117±0.0119	15.9±4.23	10.9±2.87	0.125±0.0166	0.116±0.0206	58.8±9.24
	450	0.125±0.00848	17.0±3.90	11.0±1.69	0.113±0.0128	0.114±0.0161	57.8±5.67
ベネフィクス	150	0.120±0.0246	17.0 <sup>a</sup>	11.2 <sup>a</sup>	0.142 <sup>a</sup>	0.143 <sup>a</sup>	57.9±3.98

検体数は、各群 4 匹。

a：検体数が n=2 のため、平均値を示した。

#### (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と同様の PK プロファイルを有する FIX 製剤であると考えます。

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。

本薬は、ベネフィクスと同様にチャイニーズハムスター卵巣由来の細胞株から産生され、ベネフィクスと同一の一次構造、及び同様の翻訳後修飾を受けることが確認されている(2.品質に関する資料 <提出された資料の概略> (1)原薬 5)特性の項参照)。また、本薬とベネフィクスの分子構造の類似性に加え、本薬の非臨床薬物動態試験において、本薬とベネフィクスの PK プロファイルが同様であることが示されたことから、本薬の分布に関する試験を実施しなかった。さらに、本薬はタンパク質製剤であることから、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られ、「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)」)に基づき、本薬の代謝及び排泄に関する試験を実施しなかった。

機構は、分布、代謝及び排泄についての申請者の考えは受け入れ可能と考える。

### (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、単回投与毒性試験、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 (4.2.3.1-1 及び 4.2.3.1-2)

単回投与毒性試験として、マウスを用いた単回静脈内投与試験が実施された。マウス(雌雄各5匹/群)に、本薬750、4000若しくは7500 IU/kg又は本薬の溶媒(陰性対照)を静脈内投与した。いずれの群にも死亡例はなく、本薬単回投与に関連する異常所見は認められなかった。非げっ歯類を用いた単回投与毒性試験は実施されていないが、本薬の急性毒性は、カニクイザルを用いた漸増・反復静脈内投与試験において評価された。カニクイザル(雌雄各2匹/群)に、本薬200及び750 IU/kgを1週間間隔で漸増投与、又は本薬750 IU/kgを28日間隔日静脈内投与(計14回)したが、いずれの群においても死亡例はなく、本薬投与に関連する異常は認められなかった。概略の致死量は、マウスでは7500 IU/kg超、カニクイザルでは750 IU/kg超と考えられた。

#### (2) 反復投与毒性試験

##### 1) ラット28日間静脈内投与及び14日間回復試験 (4.2.3.2-1)

ラット(雌雄各5匹/群)に本薬200若しくは750 IU/kg、ベネフィクス200 IU/kg(実薬対照)又は本薬の溶媒(陰性対照)を、28日間隔日静脈内投与した。いずれの群にも死亡例はなく、本薬の投与期間中及びその後の14日間の休薬期間中に、本薬投与による毒性学的に意義のある所見は認められなかった。無毒性量は、750 IU/kgと考えられた。

##### 2) カニクイザル28日間静脈内投与及び14日間回復試験 (4.2.3.2-2)

カニクイザル（雌雄各 5 匹／群）に本薬 200 若しくは 750 IU/kg、ベネフィクス 200 IU/kg（実薬対照）又は本薬の溶媒（陰性対照）を、28 日間隔日静脈内投与した。いずれの群にも死亡例はなく、本薬の投与期間中及びその後の 14 日間の休薬期間中にも、投与に起因すると思われる毒性学的所見は認められなかった。無毒性量は、750 IU/kg と考えられた。

### **(3) 遺伝毒性試験**

本薬は、リンカー等を含まない FIX 製剤であることから、「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。

### **(4) がん原性試験**

「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンスについて」（平成 9 年 4 月 14 日付薬審第 315 号、ICH-S1A）において、本薬のような内因性物質を補充療法として適応する場合で、特に既に同様の医薬品での臨床経験があるような場合には、がん原性試験は一般に必要なとされていることから、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、ラット及びカニクイザルにおける反復投与毒性試験において、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（「(2) 反復投与毒性試験」の項参照）。

### **(6) 局所刺激性試験 (4.2.3.6-1)**

ウサギ（雌雄各 2 匹／群）の右耳に、本薬（730 IU/mL）又は本薬の溶媒を、静脈内投与及び動脈内投与においては 5mL、静脈周囲投与においては 0.5mL 投与した。また、別のウサギ（雌雄各 2 匹／群）の右耳に、本薬（534 IU/mL）及びベネフィクス 0.5mL を、静脈周囲に投与した。全ての動物の左耳に、生理食塩液（陰性対照）を投与した。

投与 72 時間の観察期間中、いずれの群の動物にも一般状態に異常は認められなかった。投与部位の肉眼的観察及び病理組織学的検査では、静脈周囲投与群において、本薬（730 IU/mL）を投与した全例で、投与部位に赤色から青黒色の色調変化（褪色）が投与 6～24 時間後から 72 時間の観察期間終了時まで認められた。また、病理組織学的検査では軽度から中等度の混合細胞性炎症（静脈周囲及び間質）及び微少血栓形成が認められた。本薬（534 IU/mL）及びベネフィクスを投与した静脈周囲投与群でも同様の色調変化（褪色）が認められたが、炎症の程度は軽度で、短時間で消失した。静脈内投与（臨床投与経路）群及び動脈内投与群では、本薬投与に関連した異常は認められなかったことから、本薬臨床投与時の局所の忍容性は良好と判断された。

### **<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。反復投与毒性試験の投与期間については、ICH-S6 (R1) より通常 6 か月が適当とされている。しかしながら、本薬は内在性 FIX 及びベネフィクスと同じ一次構造であること、他の化合物等の付加は行われていないこと、また、非臨床試験及び臨床試験において、その薬理作用、薬物動態、毒性プロファイルにおいてベネフィクスとの類似

性が確認されていることを含め、提出された資料から、本薬の長期投与時の安全性を評価することは可能と判断した。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。

#### 1) 生殖発生毒性試験の省略について

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。

本薬は正常動物を用いた雌雄ラット及び雌雄カニクイザルでの反復投与毒性試験で生殖器官・臓器に影響は認められていない。また、妊娠動物における影響については、以下のように考察している。一般に、妊娠時には大部分の血液凝固因子レベルの増加、抗凝固因子レベルの低下及び線溶活性の低下を含む止血機能に変化し、血液凝固亢進状態となることが知られている (*Best Pract Res Clin Obstet Gynaeco* 24:339-352, 2010)。血液凝固亢進状態による生殖発生毒性リスクについては、FXII の欠乏 (*Obstetrics & Gynecology* 109: 1146-1155, 2007) 及び抗リン脂質抗体の形成 (*日産婦誌* 62 (9) : N-150-154, 2010) が不育症と関連することが報告されており、その原因としては胎盤構成血管内に生じた血栓による胎盤機能不全の可能性が推察されている。以上より、FIX を有効成分とする本薬を正常妊娠動物に投与した場合、過剰な薬理作用に起因する血液凝固亢進状態が、生殖発生毒性を誘発する可能性が想定される。一方、ヒトにおける生殖発生毒性に関連するリスクについては、ヒトの内因性タンパク質と同じ分子構造をもち、正常な生理状態に患者を戻すことを意図したレベルで投与されるタンパク質補充医薬品では、投与による生殖発生毒性リスクの懸念は少ないと考える。また、人血漿由来 FIX 製剤及び遺伝子組換え FIX 製剤がこれまで長期に臨床使用されてきたが、生殖関連の有害事象は報告されていない。

機構は、以下のように考える。

本薬の正常動物への過量投与による凝固亢進が原因で個体発生、分化及び発育に対する影響は予測可能であり、正常動物による生殖発生毒性試験を実施しないとする申請者の説明は受入れ可能と判断した。本薬の臨床用量でヒトへの生殖発生毒性については、非臨床及び臨床試験成績に基づく評価はされていない。一方で、本薬は、緊急時には妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者にも使用せざるをえない状況が想定される。したがって、本薬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限り、使用するべき旨の注意喚起が必要と考える。

#### 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」) に基づく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。

##### (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 患者を対象とした国際共同第 I/III 相試験 (5.3.5.1-1 : 250901 試験) 及び血友病 B の小児患者を対象とした海外第 II/III 相試験 (5.3.5.2-1 : 251101 試験) の成績が提出された。

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) 国際共同第 I/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1 : 250901 試験<■年■月~■年■月>)

本試験の Part I では、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 12 歳以上 65 歳以下の中等症 (FIX 活性値 1~2%) から重症 (FIX 活性値 1%未満) の血友病 B 患者 28 例を対象に、本薬又はベネフィクス®静注用 (ファイザー株式会社) (以下、「ベネフィクス」) 75 IU/kg がクロスオーバー法によりそれぞれ単回静脈内投与された (ウォッシュアウト期間: 5~7 日間)。投与前、投与後 15 及び 30 分、並びに 1、3、6、9、24、36、48、60 及び 72 時間における FIX 活性が測定された。治験薬が 1 回以上投与された 28 例全例が PKFAS (PK Full Analysis Set) とされ、投与量の誤り等、治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた 3 例を除く 25 例が PKPPAS (Pharmacokinetic Per Protocol Analysis Set) とされた。

Part I における薬物動態の主要評価項目は、投与量当たりの時間 0 から投与後 72 時間までの血漿中 FIX 活性-時間曲線下面積 (以下、「 $AUC_{0-72h}/dose$ 」) とされた。PKPPAS における  $AUC_{0-72h}/dose$  の幾何平均値の両群間の比 (本薬群/ベネフィクス群) は、1.063 (90%信頼区間: 1.03~1.09) であり、90%信頼区間は、予め規定した製剤間の生物学的同等性の許容域 (80~125%) の範囲内に含まれていた。また、PKFAS を対象とした解析においても同様の結果が得られた。さらに、FIX 活性値に基づいて算出された PK パラメータは表 4-1 のとおりであり、いずれのパラメータも本薬群とベネフィクス群で同程度であった。以上の結果より申請者は、本薬の PK プロファイルはベネフィクスと同様であることが示されたと説明している。

また、本試験の PartⅢにおいて、本薬の定期的な投与開始後 26 週時点で曝露日数が 30 日以上となった被験者 23 例を対象に、Part I と同様に本薬 75 IU/kg 投与後の PK を検討したところ、Part I と PartⅢで本薬の PK プロファイルは同様であり、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、本試験において少なくとも 1 回本薬が投与された 73 例を対象に、試験期間に渡って本薬投与 30 分後の補正回収率 (以下、「IR」) の推移を評価したところ、初回投与から試験終了時来院時までに変化は認められなかった。

表 4.1 : 本薬及びベネフィクスの単回投与後の PK パラメータ (PKPPAS)

PK パラメータ	本薬 (N=25)	ベネフィクス (N=25)
AUC <sub>0-72h</sub> /dose (hr・IU/dL/IU/kg)	14.31±3.23	13.45±3.05
AUC <sub>0-inf</sub> /dose (hr・IU/dL/IU/kg)	16.17±3.28	15.39±3.41
C <sub>max</sub> (IU/dL)	66.22±15.80	58.24±15.83
IR (IU/dL/IU/kg) <sup>a</sup>	0.87±0.22	0.76±0.20
t <sub>1/2</sub> (hr)	26.70±9.55	27.87±9.22
MRT (hr)	30.82±7.26	32.24±7.16
CL (dL/kg/hr)	0.0644±0.0133	0.0681±0.0153
V <sub>ss</sub> (dL/kg)	2.02±0.77	2.20±0.69

N : 被験者数、AUC<sub>0-72h</sub>/dose : 投与量当たりの時間 0 から投与後 72 時間までの血漿中 FIX 活性-時間曲線下面積、AUC<sub>0-inf</sub>/dose : 投与量当たりの時間 0 から無限大時間までの血漿中 FIX 活性-時間曲線下面積、C<sub>max</sub> : 最高血漿中薬物濃度、IR : 補正回収率、t<sub>1/2</sub> : 消失半減期、MRT : 平均滞留時間、CL : クリアランス、V<sub>ss</sub> : 定常状態における分布容積

a : C<sub>max</sub> 時点での値

本試験において PK が検討された日本人被験者 2 例について、海外被験者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 4.2)。

表 4.2 : 日本人被験者及び海外被験者における本薬の PK パラメータ (PKFAS、中央値 [95%信頼区間])

PK パラメータ	Part I		Part III	
	日本人 (N=2) <sup>a</sup>	海外 (N=26)	日本人 (N=2) <sup>a</sup>	海外 (N=23)
AUC <sub>0-72h</sub> /dose (hr・IU/dL/IU/kg)	11.96	14.40 [13.13, 15.72]	14.53	15.98 [14.22, 17.10]
AUC <sub>0-inf</sub> /dose (hr・IU/dL/IU/kg)	13.81	16.41 [14.92, 17.60]	15.84	17.56 [15.99, 19.29]
IR (IU/dL/IU/kg)	0.77	0.89 [0.79, 0.97]	0.93	0.94 [0.84, 1.06]
MRT (hr)	32.56	27.98 [27.48, 33.34]	26.09	29.04 [27.25, 31.58]
t <sub>1/2</sub> (hr)	27.92	24.52 [22.37, 30.06]	20.83	24.59 [21.91, 28.10]
CL (dL/hr/kg)	0.0738	0.0610 [0.0586, 0.0696]	0.0639	0.0569 [0.0534, 0.0658]
V <sub>ss</sub> (dL/kg)	2.39	1.71 [1.67, 2.28]	1.68	1.64 [1.56, 1.96]

a : 被験者数が 2 例のため、平均値のみを示した。

## 2) 海外第 II/III 相試験 (5.3.5.2-1 : 251101 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

FIX 製剤による治療歴のある (6 歳以上 12 歳未満 : FIX 製剤の曝露日数が 150 日以上、6 歳未満 : 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 歳未満の中等症 (FIX 活性値 1~2%) から重症 (FIX 活性値 1%未満) の血友病 B 患者 23 例を対象に、本薬 75 IU/kg が単回静脈内投与された。被験者 1 例につき投与前及び投与後 72 時間までの計 5 回の FIX 活性測定データを用い、Phoenix NLME (Version 1.1.1) により母集団薬物動態解析が実施された。当該解析は 2-コンパートメントモデルで検討された。母集団薬物動態解析により算出された PK パラメータは表 4.3 のとおりであり、CL は 6 歳以上 12 歳未満に比べて 6 歳未満で高く、AUC<sub>0-inf</sub>/dose は 6 歳未満に比べて 6 歳以上 12 歳未満で高かった。

また、本剤投与後 5 週目、13 週目及び 26 週目の来院時に投与前及び投与後 15~30 分における FIX 活性が測定され、経時的な IR が評価された (表 4.4)。その結果、6 歳未満では 6 歳以上 12 歳未満に比べて IR が低値を示し、年齢の増加に伴い、IR が増加する傾向が認められた。



表 4-3 : 小児血友病 B 患者における本薬の PK パラメータ (FAS)

PK パラメータ	全被験者 (N=23)	6 歳未満 (N=11)	6 歳以上 12 歳未満 (N=12)
AUC <sub>0-inf</sub> (hr・IU/dL)	808.4±149.1	723.7±119.0	886.0±133.7
t <sub>1/2</sub> (hr)	25.31±3.13	27.67±2.66	23.15±1.58
MRT (hr)	27.85±3.73	30.62±3.27	25.31±1.83
CL (dL/kg/hr)	0.0962±0.0169	0.1058±0.0165	0.0874±0.0121
V <sub>ss</sub> (dL/kg)	2.695±0.666	3.225±0.523	2.209±0.317

表 4-4 : 本薬投与後の IR (IU/dL/IU/kg) の推移 (FAS)

測定時点	全被験者	6 歳未満	6 歳以上 12 歳未満
初回投与	0.665±0.163 (N=22)	0.586±0.132 (N=10)	0.731±0.162 (N=12)
投与後 5 週	0.680±0.125 (N=23)	0.630±0.103 (N=11)	0.726±0.129 (N=12)
投与後 13 週	0.706±0.131 (N=21)	0.676±0.121 (N=10)	0.733±0.140 (N=11)
投与後 26 週	0.724±0.153 (N=21)	0.647±0.127 (N=10)	0.795±0.145 (N=11)

#### (4) 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。

##### <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。

12 歳未満の小児患者を対象とした 251101 試験の結果から、本薬の IR は低年齢層において低い傾向が認められ、本薬の薬物動態パラメータが年齢に伴い変動することが示唆された。当該結果は、年齢と薬物動態パラメータとの相関性が報告されている既存の FIX 製剤と同様であると考えられる (*Haemophilia* 7:133-139, 2001)。

機構は、12 歳以上の患者を対象とした 250901 試験の結果から、本薬とベネフィクスの薬物動態プロファイルは同様であることが示されたと考える。また、12 歳未満の小児患者を対象とした 251101 試験の結果、薬物動態プロファイルは年齢に影響される傾向が認められている。しかし、当該影響は、既存の FIX 製剤でも同様に認められていること、また、本薬の用量は、主に出血の部位やその程度、及び患者の状態に応じて実臨床では個々に決定されることから、臨床的に問題となる影響の可能性は低いと考える。ただし、当該情報については、添付文書等により情報提供することが適切と考える。

#### (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、国際共同第 I/III 相試験 1 試験及び海外第 II/III 相試験 1 試験の成績並びに海外第 III 相試験 1 試験の中間解析結果が提出された。また、参考資料として、国際共同第 III 相試験 1 試験の中間解析結果が提出された。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					
国際共同	250901 試験 (主要試験)	I/III	中等症～重症血友病 B 患者 (12 歳以上 65 歳以下)	73 例 Part I～III：28 例 Part II のみ： 定期的投与群 31 例 出血時投与群 14 例	Part I：本薬又はベネフィクス 75 IU/kg を、クロスオーバー法によりそれぞれ単回投与。 Part II： 定期投与群：本薬 40～75 IU/kg を週 2 回投与。 出血時投与群：出血時に、表 4-6 に示す投与量及び投与間隔に従い、本薬を投与。 Part III：本薬 75 IU/kg を単回投与。
海外	251101 試験 (小児試験)	II/III	中等症～重症血友病 B 患者 (12 歳未満)	23 例 6 歳未満：11 例 6～11 歳：12 例	PK 評価：本薬 75 IU/kg を単回投与。 定期的な投与：本薬 40～80 IU/kg を週 2 回投与。
海外	251002 試験 (手術試験)	III	中等症～重症血友病 B 患者 (12 歳以上 65 歳以下)	14 例 (データロック： ■年■月■日)	大手術では FIX 活性を正常値の 80～100%まで上昇・維持するよう本薬を 8～24 時間毎に 7 日以上投与。 小手術では正常値の 30～60%まで上昇するよう本薬を 24 時間毎 1 日以上投与。
参考資料					
国際共同	251001 試験 (継続試験)	III	中等症～重症血友病 B 患者 (65 歳以下)	82 例 250901 試験完了患者：64 例 251101 試験完了患者：18 例 (データカットオフ： ■年■月■日)	定期的な投与：12 歳以上 65 歳以下：本薬 40～75 IU/kg を週 2 回投与、12 歳未満：40～80 IU/kg を週 2 回投与。個々の患者に応じて用法・用量を調節。 急性出血時投与：臨床症状、被験者の状態等を考慮して決定した用量を投与。

評価資料の概略を以下に示す。

(1) 国際共同第 I/III 相試験 (5.3.5.1-1：250901 試験 (主要試験) <■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 12 歳以上 65 歳以下の中等症 (FIX 活性値が 1～2%) から重症 (FIX 活性値が 1%未満) の血友病 B 患者 (目標症例数：60 例) を対象に、本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的とした臨床試験が、日本を含む 16 か国 32 施設で実施された。なお、本試験の実施中に、Part II に 15～20 例の出血時のみ投与する群 (以下、「出血時投与群」) が新たに追加され、目標症例数は合計で 75～80 例に変更された。

本試験は、3 つの Part から構成され、各 Part の試験デザインは、以下のとおりとされた。

**Part I**：本薬又はベネフィクス 75 IU/kg が、クロスオーバー法によりそれぞれ単回投与することとされた (ウォッシュアウト期間：5～7 日)。治験薬の投与順は無作為化され、二重盲検下で実施された。

**Part II**：定期的な投与を行う群 (以下、「定期投与群」) は、本薬 50 IU/kg を週 2 回投与することとされ、投与期間は 6 か月間又は 50 曝露日数以上のうち、いずれか長い期間とされた。個々の被験者の PK プロファイル、年齢、破綻出血の回数、及び/又は各被験者の身体活動に

より、治験責任医師の判断で、用量（範囲 40～60 IU/kg、適宜 75 IU/kg まで増量可能）と投与間隔を調節することとされた。

試験開始後に、米国食品医薬品局との議論を踏まえ、出血エピソードに対する本薬の止血効果に関する試験成績をより多く得ることを目的として、本 Part II に出血時投与群を新たに追加し、被験者を組み入れる計画に変更された。出血時投与群の投与期間は、定期投与群の最後の被験者が治験を終了するまでとされた。出血時の止血を目的として投与される用量は、投与群によらず、表 4-6 のガイドランスに従って投与されることとされた。

**表 4-6：出血時の止血を目的とした投与についてのガイドランス**

出血の程度	目標 FIX レベル (%又は IU/dL)	投与頻度（時間）／治療期間
早期出血性関節症、筋肉出血 又は口腔内出血	20～40	24 時間毎に反復投与する。期間は出血による疼痛が消失するまで、又は治癒が得られるまで 1 日以上とする。
広範囲の出血性関節症、筋肉 出血又は血腫の拡大	30～60	疼痛及び急性障害が消失するまで 3～4 日以上にわたり、 24 時間毎に反復投与する。
生命を脅かす出血	60～100	脅威が解消されるまで 8～24 時間毎に反復投与する。

**Part III**：Part I 参加後、Part II において 26 週間、30 曝露日数以上本薬の投与を受けた被験者に対し、本薬 75 IU/kg を単回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 73 例（Part I、Part II の定期投与群及び Part III に参加した被験者：28 例、Part II の定期投与群のみに参加した被験者：31 例、Part II の出血時投与群のみに参加した被験者：14 例）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。

日本人被験者は、5 例（Part I、Part II の定期投与群及び Part III に参加した被験者：2 例、Part II の定期投与群のみ参加した被験者：3 例）組み入れられた。

被験者当たりの治験薬の曝露日数（平均値±標準偏差）は、47±18 日（範囲：5～83 日）であった。

有効性の評価項目として、出血時の止血を目的とした投与の止血効果が、止血が達成された時点において、事前に設定された表 4-7 の 4 段階の評価基準を用いて評価された。

**表 4-7：出血時の止血を目的とした投与の有効性評価基準**

著効	単回投与後の完全な疼痛緩和及び出血の客観的徴候（腫脹、圧痛、筋骨格出血の場合は可動域減少）の消失。出血コントロールのための追加投与は不要・止血を維持するために更なる投与を行った場合も、「著効」の評価は変わらない。
有効	単回投与後の明らかな疼痛緩和及び／又は出血の客観的徴候の改善。完全な消失のためには複数回の投与が必要となる場合がある。
やや有効	単回投与後のある程度の疼痛緩和及びわずかな出血の客観的徴候の改善。完全な消失のためには複数回の投与が必要である。
無効	改善が認められない又は状態の悪化。

治験期間中に、計 249 件の出血エピソードに対し本薬が投与され、「著効」又は「有効」と判定された出血エピソードの割合は 96.0%（239/249 件）であった。1 回又は 2 回の投与で止血が達成された出血エピソードの割合は、84.7%（211/249 件）であった。

日本人集団では、治験期間中に計 28 件の出血エピソードに対し本薬が投与され、「著効」又は「有効」と判定された出血エピソードの割合は 92.9% (26/28 件) であった。1 回又は 2 回の投与で止血が達成された出血エピソードの割合は、53.6% (15/28 件) であった。

また、出血の予防を目的とした定期的な投与の有効性が、年間出血回数 (Annualized bleeding rate: ABR) により評価された。3 か月以上の定期的な投与が行われた 56 例における ABR の中央値 (最小値、最大値) は、1.99 (0.00、23.4) 回/人・年であった。

3 か月以上の定期的な投与が行われた日本人被験者 4 例における ABR の中央値 (最小値、最大値) は、17.7 (3.99、23.4) 回/人・年であった。

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 50.7% (37/73 例) であった。全集団において 2 例以上発現した有害事象は表 4-8 のとおりである。

表 4-8 : 2 例以上発現した有害事象 (安全性解析対象集団 : N=73)

	n (%)
免疫学的検査異常 <sup>a</sup>	12 (16.4)
鼻咽頭炎	6 (8.2)
下痢	3 (4.1)
咽頭炎	3 (4.1)
咳嗽	3 (4.1)
胃腸炎	2 (2.7)
鼻炎	2 (2.7)
四肢痛	2 (2.7)
頭痛	2 (2.7)
関節痛	2 (2.7)

a : Furin に対する抗体又は中和作用の認められない  
FIX に対する抗体の検出  
N : 被験者数、n : 発現例数

治験期間中に、因果関係が「あり」又は「可能性あり」とされた有害事象が、2 例に 3 件 (味覚異常 1 例 2 件、四肢痛 1 例 1 件) 報告された。治験期間中に、重篤な有害事象が 4 例に 5 件 (B 型肝炎コア抗体陽性、外傷性血腫、頸椎骨折、けいれん、腸閉塞各 1 例 1 件) 報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験期間中の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 : 5 例) の安全性について、治験期間中に有害事象が 4 例に 13 件 (鼻咽頭炎 2 例 3 件、胃腸炎 2 例 2 件、便秘 1 例 2 件、消化不良、胃炎、免疫学的検査異常 (特異性を確定できない抗 Furin 抗体発現)、四肢痛、尿管結石、タンパク尿がそれぞれ 1 例 1 件) 報告された。いずれも軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

## (2) 海外小児試験 (5.3.5.2-1 : 251101 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

FIX 製剤による治療歴のある (6 歳未満 : FIX 製剤の曝露日数が 50 日を超える、6 歳以上 12 歳未満 : 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 12 歳未満の中等症 (FIX 活性値が 1~2%) から重症 (FIX 活性値が 1%未満) の血友病 B 患者 (目標症例数 : 24 例) を対象に、本薬の安全性、有効性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 6 か国 11 施設で実施された。

用法・用量は、PK 評価のために本薬 75 IU/kg を単回投与した後、定期的な投与として本薬 50 IU/kg を週 2 回投与することとされ、投与期間は 6 か月間又は 50 曝露日数以上のうち、いずれか長い期間とされた。来院ごとに評価した被験者ごとの IR、 $t_{1/2}$  及び臨床反応に基づく治験担当医師の判断により、用量（範囲：40～80 IU/kg）と投与間隔を調節することとされた。また、出血時には、250901 試験と同じガイドランス（表 4-6）に従い、本薬が投与されることとされた。

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 23 例（6 歳未満の被験者：11 例及び 6 歳以上 12 歳未満の被験者：12 例）が組み入れられ、全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。

被験者当たりの治験薬の曝露日数（平均値±標準偏差）は、 $54 \pm 6$  日（範囲：35～70 日）であった。

本試験の主要評価項目は、安全性の評価項目である「本薬に関連する全ての有害事象」とされた。

有効性の評価項目として、出血時の投与における止血効果が、止血が達成された時点において、事前に設定された 250901 試験と同じ 4 段階の評価基準（表 4-7）を用いて評価された。

治験期間中に、計 26 件の出血エピソードに対し本薬が投与され、「著効」又は「有効」と判定された出血エピソードの割合は、96.2%（25/26 件）であった。1 回又は 2 回の投与で止血が達成された出血エピソードの割合は、88.5%（23/26 件）であった。

また、出血の予防を目的とした定期的な投与の有効性が、ABR により評価された。3 か月以上の定期的な投与が行われた 23 例における ABR の中央値（最小値、最大値）は、1.99（0.00、10.8）回/人・年であった。

安全性について、本試験の主要評価項目とされた本薬に関連する有害事象は認められなかった。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 73.9%（17/23 例）であった。全集団において 2 例以上発現した有害事象は表 4-9 のとおりである。

表 4-9：2 例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	6 歳未満 (N=11 <sup>a</sup> ) n (%)	6 歳以上 12 歳未満 (N=12) n (%)	全集団 (N=23) n (%)
免疫学的検査異常 <sup>b</sup>	1 (9.1)	5 (41.7)	6 (26.1)
上気道感染	2 (18.2)	1 (8.3)	3 (13.0)
鼻咽頭炎	1 (9.1)	1 (8.3)	2 (8.7)
腹痛	1 (9.1)	1 (8.3)	2 (8.7)
頭痛	1 (9.1)	1 (8.3)	2 (8.7)
歯痛	0 (0.0)	2 (16.6)	2 (8.7)
鼻炎	2 (18.2)	0 (0.0)	2 (8.7)
ウイルス性気道感染	0 (0.0)	2 (16.6)	2 (8.7)
気管支炎	1 (9.1)	1 (8.3)	2 (8.7)

a：治験薬投与期間中、6 歳に達した 2 例を含む。

b：Furin に対する抗体又は中和作用の認められない FIX に対する抗体の検出

治験期間中に、重篤な有害事象が 3 例に 4 件（皮下出血、上腕骨骨折、医療機器関連感染、出血性関節症各 1 例 1 件）報告されたが、いずれも因果関係は否定されており、転帰は回復であった。

た。なお、皮下出血を生じた被験者は、同意の撤回のために、本薬の曝露日数が35日の時点で治験を中止した。治験期間中に死亡は報告されなかった。

**(3) 海外手術試験 (5.3.5.2-2 : 251002 試験<■■■年■■月〜実施中。データロック日：■■■年■■月■■日>)**

FIX 製剤による治療歴があり (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12歳以上65歳以下の中等症 (FIX 活性値が1~2%) から重症 (FIX 活性値が1%未満) の血友病B患者で、待機的大手術が必要な患者、及び250901試験、251101試験又は251001試験のいずれかに参加中の被験者で大手術/小手術 (緊急手術又は待機手術)、歯科的又は他の侵襲的処置が必要な患者 (目標症例数:30例。なお、中間解析は、大手術10例を含む手術10例以上のデータが得られた時点で解析が実施される計画とされた) を対象に、本薬の手術時における有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外4か国5施設で実施された。

用量は、大手術では、血漿中FIX活性が正常値の80~100%、小手術では、正常値の30~60%まで上昇するよう本薬を投与することとされた。投与後、大手術においては、創傷が十分治癒するまで投与前の目標血漿中FIX活性の80~100%を維持するよう8~24時間毎に本薬が投与され、創傷の治癒後も7日以上、投与前のFIXの30~60%を維持するよう投与された。小手術については、治癒するまで1日以上、24時間毎に投与されることとされた。

中間解析のデータロック日までに14例の症例 (大手術11例、小手術3例) が組み入れられ、全例が安全性解析対象集団及びFASとされた。なお、大手術の1症例 (被験者番号260003) はプロトコル逸脱により、PPAS (Per Protocol Analysis Set) からは除外された。

本試験における有効性の評価項目として、手術中及び手術後の止血効果が、それぞれ事前に設定された表4-10の4段階の評価基準を用いて執刀医により評価された。また、退院日に、手術後72時間と同じ評価基準で血友病専門医による止血効果の評価がなされた。

表 4-10：術中及び術後の有効性評価基準

手術中の有効性評価基準	
評価	基準
著効	術中の失血量が、施行した処置で予測される失血量以下（ $\leq 100\%$ ）
有効	術中の失血量が、施行した処置で予測される失血量より最大50%多かった（101~150%）
やや有効	術中の失血量が、施行した処置で予測される失血量より50%超多かった（ $>150\%$ ）
無効	適切に投与したが治療効果が不十分であったため、FIX濃縮製剤の変更が必要になったコントロール不良の出血を被験者が経験した。
手術後の有効性評価基準	
（ドレーン留置時）ドレーン抜去時の術後の有効性評価	
評価	基準
著効	ドレーン排液量が、施行した処置で予測される排液量以下（ $\leq 100\%$ ）
有効	ドレーン排液量が、施行した処置で予測される排液量より最大50%多かった（101~150%）。
やや有効	ドレーン排液量が、施行した処置で予測されるドレーン排液量より50%超多かった（ $>150\%$ ）。
無効	適切に投与したが治療効果が不十分であったため、FIX濃縮製剤の変更が必要になったコントロール不良の出血を被験者が経験した。
（ドレーン不使用時）術後72時間後退院日の有効性評価	
評価	基準
著効	治験薬により達成された術後の止血効果は、施行した外科的処置で予測される効果と同等以上に優れていた。
有効	治験薬により達成された術後の止血効果は、施行した外科的処置で予測される効果とおそらく同程度に優れていた。
やや有効	治験薬により達成された術後の止血効果は、施行した処置では最適未満であることは明らかであったが、効果は維持され、FIX濃縮製剤を変更する必要はなかった。
無効	適切に投与したが治療効果が不十分であったため、FIX濃縮製剤の変更が必要になったコントロール不良の出血を被験者が経験した。

大手術 11 例 11 件（人工膝関節全置換 3 件、ヘルニア根治術 2 件、人工股関節全置換、関節置換、滑膜切除術、神経線維腫切除、大腿骨髄内釘抜釘術、智歯抜歯各 1 件）及び小手術 3 例 3 件（大臼歯抜歯 2 件、関節内注入 1 件）が行われた。手術中、手術後及び退院日において、止血の成功率（評価が「著効」又は「有効」）は、大手術、小手術ともに 100%（14/14 件）成功であった。

安全性について、中間解析のデータロック日までの期間中に 1 件以上の有害事象が認められた症例の割合は 42.9%（6/14 例）であった。有害事象の内訳は、処置による疼痛 3 件、発熱 2 件、貧血、血小板増加症、術後貧血、処置後血腫、処置後腫脹、関節障害、頭痛、高血圧、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加各 1 件であったが、いずれも治験薬との因果関係が否定された。なお、血小板増加症、貧血、ALT 増加、術後貧血の 4 例は転帰が未回復とされた。重篤な有害事象及び死亡は報告されなかった。

## <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、FIX 製剤について、出血時の止血を目的とした補充的な投与と、出血の予防を目的とした定期的な投与が実施されている（*血栓止血誌* 24 : 619-639, 2013、血液凝固異常症全国調査 平成 25 年度報告書）。血友病 B 患者の症例数は本邦で 1008 人（血液凝固異常症全国調査 平成 25 年度報告書）と極めて少ないことから、国内だけで無作為化比較試験を実施することの困難性について

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 となること、並びに血友病 B 患者を含む FIX 欠乏患者の疫学的背景、出血傾向の病態、止血及び出血抑制の治療コンセプト等の内因性・外因性民族的要因については、国内外の差異は小さいと考えられる。当該状況を考慮し、国際共同試験において、既に有効性が確立されている既存の FIX 製剤と本薬との間で、薬理活性及び薬物動態を比較することにより、有効性の評価を行うことは可能と判断した。また、国際共同試験を主な試験とし、海外臨床試験成績（手術試験及び小児試験）も加え、有効性については、本薬を出血時に投与した際の止血効果、及び定期的な投与を行った際の出血傾向の抑制効果を、安全性については、有害事象の発現状況及びインヒビター発現の有無等を評価することとした。

## **(2) 有効性について**

### **1) 既存の FIX 製剤との比較について**

250901 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 1) 国際共同第 I/III 相試験」の項参照）。機構は、当該結果から、本薬の薬理活性及び薬物動態は、ベネフィクスと同様であり、本薬の止血効果は期待できるものとする。

### **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。

本薬の臨床試験では、出血時の止血を目的とした投与の有効性について、事前に設定した 4 段階の評価判定基準（表 4-7）に基づき止血が達成された時点での評価を行った。その結果、止血達成時点の評価が「著効」又は「有効」と判定された出血エピソードの割合は、250901 試験において 96.0%（239/249 件）、251101 試験において 96.2%（25/26 件）であり、1 回又は 2 回の投与で止血が達成された出血エピソードの割合は、250901 試験において 84.7%（211/249 件）、251101 試験において 88.5%（23/26 件）と高い値が得られている。

機構は、本薬の止血効果については比較的高い割合で有効とされており、止血効果が認められると判断した。また、以下の①及び②についても検討を行った。

#### **① 1 件の出血エピソードに対する投与回数について**

250901 試験では、1 回目又は 2 回目投与後の判定が「有効」以上であるにもかかわらず、3 回以上投与されている出血エピソードが認められる。

機構は、「有効」以上と判定されているが、更に追加投与が行われた理由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。

初回又は 2 回目投与後の評価が「有効」であったにもかかわらず、投与が繰り返された出血エピソードは、3 回投与が 7 例 7 件、4 回投与が 2 例 2 件、5 回投与が 1 例 1 件であった。初回又は 2 回目投与後の評価が「有効」であったにもかかわらず、3 回以上の投与が行われた理由としては、FIX 製剤の定期的な投与を受けている被験者については高い QOL が求められ、出血時には、通常の生活が再開できるよう疼痛、腫脹等の症状が完全に消失するまで投与を継続する傾向があることが考えられる。また、出血の発現時点と止血が達成された時点とを判定するのが困難であるため、投与期間が長くなるのが、FVIII 又は FIX に対するインヒビターを保有する患者において報告



されており (*Haemophilia* 18:554-560, 2012)、本薬においても同様の傾向がある可能性が考えられる。これらのことから、初回又は2回目投与後の評価が「有効」であったにもかかわらず、投与が反復された可能性が考えられる。

機構は、血友病に対する凝固因子製剤による出血時の止血を目的とした投与については、個々の患者に応じて、凝固因子の欠乏の程度、出血の部位と程度、患者の臨床症状等により、被験者自身が止血を確信するまで投与を反復する可能性があるとの説明、また、初回又は2回投与後の止血評価が「有効」であっても、3回以上投与された出血エピソードも認められることから、止血効果と投与回数との直接的な関係を示唆するものではないとの申請者の説明は、理解可能と考える。

## ② 止血効果の評価方法について

250901 試験及び 251101 試験における止血効果の評価は、「止血が達成された時点 (at resolution of bleed)」で行うことと設定されており、止血までに要した投与回数によらず止血効果が評価されるため、たとえば、初回投与で止血が達成され「有効」とされたエピソードと、止血までに4回投与されて「有効」とされたエピソードは、いずれも「有効」とされる。

機構は、ベネフィクスやアドベイト等の類薬や、他の血液凝固因子の臨床試験において汎用されている初回投与後一定時間内の評価 (*Blood* 98:3600-3606, 2001、*Haemophilia* 13:233-243, 2007、*J Thromb Haemost* 10:359-367, 2011) とは異なり、250901 試験及び 251101 試験においては「止血が達成された時点」で評価することが適切と考えた経緯・理由について、申請者に説明を求め、申請者は以下のように説明した。

本薬の臨床試験において使用した止血効果評価方法は、他の血友病治療薬においても使用されている方法である。止血達成までに必要な投与回数は、各出血の特性 (部位、重症度、標的関節) 及び、疼痛、腫脹、運動制限、熱感等の出血症状が継続しているか等、被験者の状態によって決まる可能性があるため、止血効果との直接的な関係を示唆するものではないと考えている。なお、本薬投与後 12 及び 24 時間時点の止血効果については、本薬の臨床試験においては探索的な位置づけであり、一部の出血エピソードに限られた成績しか得られていないため、当該成績に基づく評価は困難と考える。

機構は、以下のように考える。

ベネフィクスを含む既存の FIX 製剤においては、初回投与後の止血成功率により評価されている (「有効以上」85.3~95.0%、*Haemophilia* 13:233-243, 2007、*Haemophilia* 17:439-445, 2011) 一方、本薬は止血までに要した投与回数によらず止血達成時の止血効果により評価されている。250901 試験の Part I においては、本薬とベネフィクスの薬物動態プロファイルが同様であることを確認することが目的とされているものの、副次的に本薬の止血効果の評価について、ベネフィクスを含めた既存の FIX 製剤と同じ評価方法を設定し、効果の程度を考察することができれば、より意義が高かったと考える。

## 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。

251002 試験において、手術中及び手術後における本薬投与の有効性は4段階の評価基準(表4-10)による止血効果により評価した。手術当日の本薬の投与量の中央値は大手術(PPAS: N=10)において175 IU/kg(範囲: 134~296 IU/kg)及び小手術(N=3)において138 IU/kg(範囲: 55~203 IU/kg)、手術後1日目以降の投与量の中央値は大手術(PPAS)において1217 IU/kg(範囲: 415~2965 IU/kg)及び小手術において215 IU/kg(範囲: 55~601 IU/kg)であり、手術の種類、出血の程度、及び治験実施医療機関の標準的な治療を考慮して決定された。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、また、止血効果の評価は、大手術11件及び小手術3件全てで「著効」又は「有効」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

250901 試験において、定期投与群において発現した出血の回数に基づく年間出血回数(ABR)及び、出血時投与群におけるABRが算出され、本薬の定期的な投与の有効性が検討された。申請者は、定期的な投与の有効性について以下のように説明している。

定期投与群のうち、3か月以上本薬の定期的な投与を受けた被験者(56例)のABRの中央値は1.99回/人・年(範囲: 0.00~23.4回/人・年)であり、過去に出血時投与を実施していた期間中のABR(過去のABR)の中央値13.0回/人・年(範囲: 0.0~70.0回/人・年)と比較して減少した。出血時投与群14例のABRの中央値は、27.0回/人・年(範囲: 12.9~73.1回/人・年)であり、本治験開始前のABRの中央値は17.0回/人・年(範囲: 12.0~56.0回/人・年)であった。定期投与群のABRは、出血時投与群のABRと比較し低い結果であった。

機構は、以下のように考える。

250901 試験において、3か月以上本薬の定期的な投与を受けた被験者のABR(1.99回/人・年)は、当該被験者の過去のABR(13.0回/人・年)との比較で84.7%の減少が示されており、また、ベネフィクス<sup>®</sup>の定期的な投与において報告されているABR(3.11~3.7回、*Haemophilia* 13: 233-243, 2007、*Haemophilia* 16: 460-468, 2010)と遜色ないことから、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患者を含むFIX欠乏患者の疫学的背景、出血傾向の病態、止血及び出血抑制の治療コンセプト等の内因性・外因性民族的要因については、国内外の差異は小さいと考える。

機構は、250901 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、申請者は、以下のように説明した。

止血達成時の評価が「著効」又は「有効」であった割合は同程度である一方、2回までの投与で止血が達成された出血エピソードの割合は、全集団と比較して日本人集団において低く、また、定期投与群におけるABRの中央値は、全集団と比較して日本人集団において高い数値を示した(表4-11)。この原因について、以下のように考える。

表 4-11 : 250901 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	
「著効」又は「有効」と判定された出血エピソードの割合	5	92.9% (26/28 件)	73	96.0% (239/249 件)
2 回までの投与で止血が達成された出血エピソードの割合	5	53.6% (15/28 件)	73	84.7% (211/249 件)
ABR の中央値 (最小値、最大値)	4*	17.7 回/人・年 (3.99, 23.4)	56*	1.99 回/人・年 (0.00, 23.4)

\* : 3 か月以上本薬の定期的な投与を受けた被験者数

日本人集団において、年齢、関節症の合併の有無、標的関節の合併の有無と、出血時の止血達成までに要した投与回数及び ABR との関連性、並びに 1 週間当たりの本薬の投与回数と ABR の関連性について検討したが、関連性は認められなかった。さらに、日本人と全集団の背景因子を比較するため、複数のパラメータ（年齢、平均体重補正投与量 (IU/kg)、標的関節の個数、定期的な投与における 1 週間当たりの本薬の平均投与回数、スクリーニング時に関節症を合併していた症例における ABR、標的関節を有する/有しない症例における ABR) に関する記述統計量の集計を行ったが、日本人と全集団で大きな差異は認められなかった。そこで、全日本人被験者 5 例のうち、治験期間中に出血エピソードが 1 件以上認められた被験者 4 例（以下、被験者 A、B、C 及び D）の被験者背景について、詳細に検討を行った。

被験者 A、B 及び C は、スクリーニング時に血友病性関節症、標的関節を有し、          、          を始めとする複数の合併症があり、併用薬を使用していた。被験者 A は、下肢の湿疹に対し血友病患者に対して禁忌とされているヘパリン類似物質製剤が使用され、被験者 B は、血友病患者の出血傾向を増大させる要因となることが報告されている                    が使用されていた。被験者 C は、Part I 参加前の約 1 か月間に 3 回の出血を認めており、臨床試験の参加前に易出血傾向にあったと考えられる。当該被験者 A、B 及び C は、いずれも定期投与中に、止血までに 3 回以上の投与を要する出血エピソードが起きている。被験者 D は、標的関節を有している他、          、胆石、髄膜腫、緑内障の合併症を有していた。

以上のことから、日本人集団では全集団に対して、2 回までの投与で止血が達成された出血エピソードの割合が低く、ABR が高い傾向が生じた原因としては、日本人被験者は複数の合併症を有し、複数の併用薬を使用していた症例があることが一つの要因である可能性が考えられる。しかし、日本人と全被験者集団における止血有効率（「著効」又は「有効」）は同程度（日本人：92.9%、全被験者：96.0%）であったこと、血友病 B 患者の病因及び治療方針等に内因性・外因性民族的要因の差異がないと考えられること、既に有効性及び安全性が確立されているベネフィクスと本剤の薬物動態プロファイルが同様であることが示されていること、並びにこれまでに FIX 製剤を用いた治療において日本国内外で有効性及び安全性に差異があるとの報告が認められないことから、日本人血友病 B 患者においても本剤の定期的な投与及び出血時の止血を目的とした投与における有効性が期待できると考える。

機構は、申請者が集計した背景因子の記述統計量の解析では、日本人と全集団との差が認められなかったため、合併症や併用薬の影響について記述的に検討したことは受入れ可能と考える。しかし、その他の患者背景情報として、治験前の出血頻度、FIX 製剤による治療の状況、治療に対

する反応等の情報収集がなされていれば、個々の患者の状況についてより詳細に評価できた可能性があったと考える。250901 試験において、「著効」又は「有効」であった割合は日本人集団と全集団とで同程度であった（表 4-11）ことから、日本人集団の出血エピソードに対する止血効果について、全集団と矛盾はなかった。一方、3 か月以上本薬の定期的な投与を受けた被験者の ABR は、全集団に比べて日本人集団で高い値であったが、日本人被験者の数は 4 例と限定的であるため、定期的な投与における有効性の評価にあたっては、全集団での評価を重視することが妥当であり、日本人においても、本薬の有効性は期待できると判断した。ただし、日本人集団の症例数が極めて限られていることから、製造販売後において、止血までに要した投与回数や、ABR 等の出血エピソードに関する情報を可能な限り情報収集する必要があると考える。

### (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

重篤な有害事象は、250901 試験において 4 例 5 件、251101 試験において 3 例 4 件、251001 試験ではデータカットオフ日（■■■ 年 ■ 月 ■ 日）まで 1 例 1 件認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、251002 試験においては、データカットオフ日（■■■ 年 ■ 月 ■ 日）までに重篤な有害事象は認められていない。その他、特に臨床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。

250901 試験において、3 か月以上本薬の定期的な投与を受けた 56 例全例、251101 試験において、23 例中 22 例が 50 曝露日数以上本薬の投与を受けた。250901 試験、251101 試験、251002 試験及び 251001 試験において、カットオフ日までに FIX インヒビターの発現は認められず、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も認められなかった。また、現在実施中である 251001 試験及び 251002 試験については ■■■ 年 ■ 月 ■ 日時点で、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を含め、重篤な副作用は報告されていない。しかし、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 1<sup>st</sup> edition*: p97-100, Blackwell Publishing, 2005）、並びに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。したがって、申請者が実施中の臨床試験や製造販売後において得られた情報等について、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。

251101 試験において、1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、6 歳未満の被験者において 63.6% (7/11 例)、6 歳以上 12 歳未満の被験者において 83.3% (10/12 例) であり、12 歳～65 歳の被験者における有害事象の発現割合 50.7% (37/73 例) より頻度が高かった。12 歳未満において 12 歳以上よりも明らかに多く認められた有害事象は感染症に関連する事象であり、上気道感染、鼻咽頭炎、ウイルス性気道感染、鼻炎であった。また、重篤な有害事象 (同一症例に医療機器関連感染及び出血性関節症各 1 件、上腕骨骨折 1 例 1 件、及び皮下出血 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。FIX に対するインヒビターの発現も、小児、成人とも認められず、成人と小児の間で本剤の安全性プロファイルに明らかな違いはなく、12 歳未満の被験者においても本薬の忍容性は良好と考えている。

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する。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、実施中の臨床試験や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、FIX 活性が 2%以下の血友病 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、有効性は示されていると考える。本薬の補充による止血治療の臨床的位置付けは既存の FIX 製剤と同様であり、本薬は止血治療薬の選択肢の 1 つと考える。

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。FIX 欠乏症については、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 欠乏症患者) も極めて少ないながら症例報告がある (*Haemophilia* 5:132-134, 1999、*Haemophilia* 17:712-713, 2011)。当該患者については、インヒビター力価が低い場合には、高用量の FIX 製剤による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、本薬についても医療上の必要性はあると考える。安全性について、後天性血友病 B 患者では、並行して行われる、膠原病、悪性腫瘍、糖尿病、産科出血等の基礎疾患の治療についても配慮する必要があるものの、凝固因子活性が著しく低下している病態であることは、先天性血友病と変わりがない。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り、先天性と後天性で安全性上のリスクに違いはないと考える。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。

250901 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され、出血時における 1 回当たりの投与量の中央値は 49.9 IU/kg (範囲：25.5～149.8

IU/kg)、出血エピソード1件当たりの総投与量の中央値は62.3 IU/kg(範囲:25.5~372.1 IU/kg)であった。

また、251002試験では、手術時の投与として、FIX活性が、大手術前には80~100%、小手術前には30~60%を維持するよう投与し、手術中及び手術後も創傷が治癒するまで、FIX活性のトラフ値が大手術で80%、小手術で30%を維持するよう8~24時間毎に投与するよう規定していた。大手術時の投与量の中央値は175 IU/kg(範囲:134~296 IU/kg)、小手術時の投与量の中央値は、138 IU/kgであった。

以上の試験結果に加え、ベネフィクスの用法・用量の記載も考慮して、初回用量は、通常50 IU/kgとするが、患者の状態に応じて適宜増減することとした。手術時の投与については、用法・用量に関連する使用上の注意の項に、国内外の最新のガイドラインを参照する旨を記載する。

機構は、申請者の説明は受入れ可能と考える。また、出血の程度や手術別の投与量の目安は、資材等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

申請時の用法・用量において、定期的な投与に関する用法・用量は、「特に、定期補充療法においては年齢、補正回収率及び身体活動に応じて適宜増減する。また、次回以降は患者の状態に応じて適宜増減する。」とされており、投与量や投与頻度について具体的な記載がないことから、機構は、定期的な投与に関する推奨用法・用量について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

12歳以上を対象とした250901試験の定期投与群では、40~75 IU/kgを、週2回投与(投与間隔は適宜調節)され、定期投与群におけるABRは、本治験参加前の過去のABRと比較して減少が認められた。3か月以上本薬の定期的な投与を受けた被験者における1回当たりの投与量の中央値は50.48 IU/kg(範囲:39.96~62.82 IU/kg)、1週当たりの投与頻度の中央値は1.8回(範囲:1.5~1.9回)であった。

12歳未満の患者を対象とした251101試験では、40~80 IU/kgを週2回投与(投与間隔は適宜調節するが、週2回以上とする)され、1回当たりの投与量の中央値は、55.6 IU/kg(範囲:43.0~75.5 IU/kg)、1週当たりの投与頻度の中央値は2.0回(範囲:1.8~2.2回)であった。

以上より、定期的な投与する場合の推奨用法・用量は、50 IU/kgを週2回投与であり、用量範囲は12歳未満の患者では40~80 IU/kg、12歳以上の患者では40~60 IU/kgと考える。また、補正回収率は個人及び年齢による変動が大きいため、用法・用量は患者の状態により適宜増減することが必要と考える。

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(世界血友病連盟の血友病治療ガイドライン(*Haemophilia* 19:e1-47, 2013)、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/sites/default/files/document/files/masac179.pdf>)、英国血友病センター医師会(*Br J Haematol* 149:498-507, 2010))、及び国内の血友病ガイドライン(*血栓止血誌* 24:619-639, 2013)において推奨する記載がなされている。また、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：

200例、なし：294例、不明：16例と報告されており（血液凝固異常症全国調査 平成25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250901試験において56例、及び251101試験において22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たことから（「(3)安全性について」の項参照）、臨床試験の設定に基づき、投与量は12歳以上では40～75 IU/kg、12歳未満では40～80 IU/kgの範囲で、また、投与頻度は週2回とする旨を設定することは可能と考える。

### 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。

250901試験において、薬物動態パート（Part I 及び Part III）では4mL/分を超えない速度で投与すること、また、250901試験のPart II、251101試験及び251002試験においては、10mL/分を超えない速度で本薬の投与を行うことと設定し、安全性に特に問題なく投与されたことから、用法・用量において、「10mL/分を超えない速度で注入する」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、「10mL/分を超えない速度で」投与する旨を記載することは受入れ可能と考える。

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】

本剤を添付の溶解液5mLで溶解し、静脈内に注射する。なお、10mL/分を超えない速度で注入すること。

初回用量は通常、体重1kg当たり50国際単位とするが、患者の状態に応じて適宜増減する。また、次回以降は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40～75国際単位を週2回投与し、12歳未満の小児に対しては体重1kg当たり40～80国際単位を週2回投与する。

### (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30例、観察期間をFIX製剤による治療歴のある患者(PTPs)では1年間、治療歴のない患者(PUPs)では2年以上又は100曝露日数までとし、主な調査項目としてFIXインヒビターの発生状況、アナフィラキシーなどの重症なアレルギー反応の発生状況、血栓性事象の発生状況、並びに臨床的に重大な臨床検査値の変動及びバイタルサイン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30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、調査期間は5年と計画している。

機構は、以下のように考える。

製造販売後の主な調査項目として、FIXインヒビターの発生状況、アナフィラキシーなどの重症なアレルギー反応の発生状況、血栓性事象の発生状況、並びに臨床的に重大な臨床検査値の変

動及びバイタルサイン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、更なる情報収集の必要性について検討することも必要と考える。

### **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、安全性は許容可能と考える。また、本薬は、血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制に対する治療選択肢の 1 つとして、臨床的意義があると考ええる。

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



## 審査報告 (2)

平成 26 年 10 月 6 日

### I. 申請品目

〔販 売 名〕	リクスビス静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、同静注用 3000
〔一 般 名〕	ノナコグ ガンマ (遺伝子組換え)
〔申 請 者 名〕	バクスター株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 12 月 26 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

250901 試験及び 251101 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判定基準（表 4-7）に基づいて評価された。止血達成時点の評価が「著効」又は「有効」と判定された出血エピソードの割合は、250901 試験で 96.0%（239/249 件）、及び 251101 試験で 96.2%（25/26 件）と、両者ともに比較的高い割合で有効とされていることから、機構は、本薬の有効性は期待できると判断した。また、手術中及び手術後における本薬投与の有効性についても、251002 試験（大手術 11 件及び小手術 3 件）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

250901 試験において、出血の予防を目的として本薬を定期的に投与する群のうち、3 か月以上本薬の定期的な投与を受けた被験者（56 例）の年間出血回数（ABR）の中央値は 1.99 回／人・年（範囲：0.00～23.4 回／人・年）であり、当該被験者の過去の ABR の中央値（13.0 回／人・年）との比較で 84.7%の減少が示され、また、ベネフィクス<sup>®</sup>の定期的な投与において報告されている ABR（3.11～3.7 回、*Haemophilia* 13: 233-243, 2007、*Haemophilia* 16: 460-468, 2010）と遜色ないことから、機構は、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、既存の血液凝固第 IX 因子（以下、「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**

機構は、提出された臨床試験の成績から、本薬の臨床的位置付けは既存の FIX 製剤と同様であり、本薬は FIX 欠乏患者に対する治療選択肢の 1 つと考えた。

また本薬は、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（後天性 FIX 欠乏患者）に対しても有用性が期待できると考え、機構は、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、本薬の位置付けは既存の FIX 製剤と同様と考えるが、治療薬の選択肢が増えることは安定な供給という観点からも意義があるとの意見が出された。

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。

### **(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、250901 試験において、出血時における 1 回当たりの投与量の中央値は約 50 IU/kg であったこと、及び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・用量の記載から、出血時における 1 回当たりの投与量を、通常、50 IU/kg とすることは受入れ可能と判断した。また、当該臨床試験において、出血時における 1 回当たりの投与量の範囲は 25.5～149.8 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から、患者の状態に応じて適宜増減する旨を設定することも受入れ可能と判断した。

また、手術の種類（小手術・大手術）による投与量の目安については、資材等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。

#### **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、250901 試験及び 251101 試験の設定に基づき、投与量は 12 歳以上では 40～75 IU/kg、12 歳未満では 40～80 IU/kg の範囲で、また、投与頻度は週 2 回とする旨を設定することが適切と判断した。加えて、本薬を定期的に投与する場合の投与間隔の目安を示すために、添付文書にて 250901 試験及び 251101 試験における平均的な投与間隔を情報提供する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。

また、専門委員からは、12 歳以上と 12 歳未満で投与量を区別する理由を情報提供した方が良いとの意見が出された。機構は、12 歳未満を対象とした 251101 試験において、低年齢層の小児で

本薬の補正回収率が低い傾向が認められていることから、添付文書において、小児等においては通常よりも高い投与量及び頻回の投与が必要となる可能性がある旨を適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

### 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、「10mL/分を超えない速度で」投与する旨を記載することは受入れ可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

以上 1) ～3) の専門協議における議論を踏まえ、機構は、用法・用量等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 5mL で溶解し、静脈内に注射する。なお、10mL/分を超えない速度で注入すること。

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 40～75 国際単位を週 2 回投与し、12 歳未満の小児に対しては体重 1kg 当たり 40～80 国際単位を週 2 回投与する。

#### [小児等への投与]

小児等においては、通常よりも高い投与量及び頻回の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。

### (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、本薬の定期的に投与される場合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、更なる情報収集の必要性について検討することも必要と考えた。

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。

- 本薬の作用機序から、有効性に関して人種差があるとは考えにくい。しかし、250901 試験における被験者 73 例のうち日本人被験者は 5 例であり、日本人被験者と海外被験者の差異についての議論には限界があること、また、本試験において 3 か月以上の定期的な投与が行われた被験者のうち、最も高い ABR を示した被験者が日本人であったことから、使用成績調査において、安全性のみならず、患者背景や本薬の有効性に関して可能な限り多くの情報を収集することが必要と考える。
- 使用成績調査においては、本薬を後天性血友病 B 患者に対して使用した際の情報についても可能な限り収集する必要がある。

- 使用成績調査の計画について、実施する施設で対象となる患者を選択することはせず、全症例を対象とする等、症例の選択バイアスを小さくするよう工夫することが望ましいと考える。機構は、これらの意見について検討し、バイアスを小さくするような工夫を行い、調査期間中は可能な限り本薬が投与された全症例を対象として症例の登録を行う調査計画への変更を検討すること、また、当該調査においては、後天性血友病 B 患者に使用された場合も含めて、患者背景及び本薬の有効性に関する項目についても可能な限り情報収集することを申請者に指示した。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ての血液凝固第 IX 因子欠乏患者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 30 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。患者背景及び本薬の有効性に関する調査項目についても、当該調査において情報収集する。

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。

**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"> <li>・ショック、アナフィラキシー</li> <li>・インヒビターの発生</li> <li>・血栓塞栓症</li> </ul>	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"> <li>・市販直後調査</li> <li>・使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> </ul>

**表 3：使用成績調査計画（案）の骨子**

目的	使用実態下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	FIX 製剤による治療歴のある患者（PTPs）：1 年間 FIX 製剤による治療歴のない患者（PUPs）：2 年又は 100 曝露日数以上
予定症例数	30 例
主な調査項目	患者背景、有害事象、有効性

## (6) 品質について

機構は、原薬の規格及び試験方法について、追加設定された試験項目（トリ-n-ブチルリン酸（TNBP）、Triton X-100、Furin 及び微生物限度試験）のロット分析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、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（5.3.5.1-1）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、下記の承認条件を付した上で、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、本薬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 5mL で溶解し、静脈内に注射する。なお、10mL/分を超えない速度で注入すること。 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 40～75 国際単位を週 2 回投与し、12 歳未満の小児に対しては体重 1kg 当たり 40～80 国際単位を週 2 回投与する。
[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。