

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

遺伝子組換え血液凝固第Ⅸ因子製剤

薬価基準収載

ベネフィクス® 静注用
500 1000 2000 3000**Benefix®** ノナコグアルファ（遺伝子組換え）血漿/アルブミン非使用製造

生物由来製品

処方箋医薬品^(注)

(注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

剤形	凍結乾燥注射剤												
製剤の規制区分	生物由来製品、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）												
規格・含量	ベネフィクス静注用500： 1バイアル中ノナコグアルファ（遺伝子組換え）500国際単位 ベネフィクス静注用1000： 1バイアル中ノナコグアルファ（遺伝子組換え）1000国際単位 ベネフィクス静注用2000： 1バイアル中ノナコグアルファ（遺伝子組換え）2000国際単位 ベネフィクス静注用3000： 1バイアル中ノナコグアルファ（遺伝子組換え）3000国際単位												
一般名	和名：ノナコグアルファ（遺伝子組換え）〔JAN〕 洋名：Nonacog Alfa (Genetical Recombination) 〔JAN〕												
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	<table><thead><tr><th></th><th>ベネフィクス静注用 500、1000、2000</th><th>ベネフィクス静注用 3000</th></tr></thead><tbody><tr><td>製造販売承認年月日</td><td>2009年10月16日</td><td>2013年9月2日</td></tr><tr><td>薬価基準収載年月日</td><td>2009年12月11日</td><td>2013年11月29日</td></tr><tr><td>販売開始年月日</td><td>2010年1月20日</td><td>2013年12月9日</td></tr></tbody></table>		ベネフィクス静注用 500、1000、2000	ベネフィクス静注用 3000	製造販売承認年月日	2009年10月16日	2013年9月2日	薬価基準収載年月日	2009年12月11日	2013年11月29日	販売開始年月日	2010年1月20日	2013年12月9日
	ベネフィクス静注用 500、1000、2000	ベネフィクス静注用 3000											
製造販売承認年月日	2009年10月16日	2013年9月2日											
薬価基準収載年月日	2009年12月11日	2013年11月29日											
販売開始年月日	2010年1月20日	2013年12月9日											
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社												
医薬情報担当者の連絡先													
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション 0120-664-467 https://www.pfizermedicalinformation.jp												

本IFは2024年3月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページ
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> で確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7
IV. 製剤に関する項目	8
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	9
3. 添付溶解液の組成及び容量	9
4. 力価	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	10
7. 調製法及び溶解後の安定性	11
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11
9. 溶出性	11
10. 容器・包装	12
11. 別途提供される資材類	12
12. その他	12
V. 治療に関する項目	13
1. 効能又は効果	13
2. 効能又は効果に関連する注意	13
3. 用法及び用量	13
4. 用法及び用量に関連する注意	14
5. 臨床成績	16
VI. 薬効薬理に関する項目	28
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	28
2. 薬理作用	28
VII. 薬物動態に関する項目	30
1. 血中濃度の推移	30
2. 薬物速度論的パラメータ	32
3. 母集団（ポピュレーション）解析	33
4. 吸収	33
5. 分布	33
6. 代謝	34
7. 排泄	34
8. トランスポーターに関する情報	34
9. 透析等による除去率	34
10. 特定の背景を有する患者	34
11. その他	35

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	36
1. 警告内容とその理由	36
2. 禁忌内容とその理由	36
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	36
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	36
5. 重要な基本的注意とその理由	36
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	37
7. 相互作用	40
8. 副作用	40
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	43
10. 過量投与	43
11. 適用上の注意	43
12. その他の注意	45
IX. 非臨床試験に関する項目	46
1. 薬理試験	46
2. 毒性試験	46
X. 管理的事項に関する項目	49
1. 規制区分	49
2. 有効期間	49
3. 包装状態での貯法	49
4. 取扱い上の注意	49
5. 患者向け資材	49
6. 同一成分・同効薬	49
7. 国際誕生年月日	49
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	50
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	50
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	50
11. 再審査期間	50
12. 投薬期間制限に関する情報	50
13. 各種コード	50
14. 保険給付上の注意	51
XI. 文献	52
1. 引用文献	52
2. その他の参考文献	52
XII. 参考資料	53
1. 主な外国での発売状況	53
2. 海外における臨床支援情報	54
XIII. 備考	56
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	56
2. その他の関連資料	56

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

現在、血友病 B の標準的な治療方法は、血液凝固第 IX 因子製剤による補充療法である。本治療法は、止血機能を長期間管理して患者の生命を維持するため、継続的に行う必要がある。しかし、血漿由来の製剤はヒトの血液から製造されるため、ウイルス不活化・除去処理が行われているものの、ヒト血漿に由来するウイルスの理論的な混入リスクを完全に否定することができない。

このような背景のもと、ヒト及び動物の血漿成分を使わない製剤ベネフィクスが開発された。ベネフィクスの有効成分である遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子たん白は、415 個のアミノ酸から構成される分子量約 55kDa の一本鎖糖たん白である。このアミノ酸一次配列はヒト血漿由来血液凝固第 IX 因子の Ala 148 対立遺伝子のアミノ酸一次配列と同一であり、構造的・機能的特徴は内因性血液凝固第 IX 因子と類似している。本剤の製造工程又は添加剤にヒト又は動物の血漿成分は使用されておらず、原料によるウイルス感染のリスクがきわめて低いことが特徴である。

ベネフィクスは、海外において米国では 1997 年 2 月に、欧州では 1997 年 8 月に承認を取得している。そして、現在は世界の 59 以上の国と地域で承認されており、10 年以上の使用経験を有している（2020 年 4 月現在）。

日本では、2008 年にワイス株式会社（現ファイザー株式会社）により承認申請し、2009 年 10 月に血友病 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を効能・効果として製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 国内臨床試験において止血効果における有効率（著効＋有効）は、84.8%（56 回/66 回）であった。

（「V-5. (2) 臨床薬理試験」の項参照）

- (2) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー及び血栓症（いずれも頻度不明）が報告されている。

（「VIII-8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) ベネフィクスは感染リスクを低減させるために、ヒト及び動物の血漿成分を使わずに製造した遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子製剤である。

（「I-1. 開発の経緯」の項参照）

- (2) 製剤溶解液が充填済みのシリンジを採用している。

（「IV-1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照）

- (3) 全ての規格で、溶解に必要な液量は 5 mL で統一されている。

（「IV-3. 添付溶解液の組成及び容量」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

2009年10月製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、使用成績調査の実施により、2023年12月承認条件が解除となった。

承認条件（解除済み）

「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本剤を使用した全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ベネフィクス静注用 500
ベネフィクス静注用 1000
ベネフィクス静注用 2000
ベネフィクス静注用 3000

(2) 洋名

BeneFIX Intravenous 500
BeneFIX Intravenous 1000
BeneFIX Intravenous 2000
BeneFIX Intravenous 3000

(3) 名称の由来

有効成分である血液凝固第IX因子（FIX）に由来する。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ノナコグアルファ（遺伝子組換え）〔JAN〕
ノナコグアルファ〔INN〕

(2) 洋名（命名法）

Nonacog Alfa (Genetical Recombination)〔JAN〕
nonacog alfa〔INN〕

(3) ステム

血液凝固因子：-cog

3. 構造式又は示性式

[アミノ酸配列]

```

Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg Glu Cys Met Glu      20
Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu      40
Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly      60
Ser Cys Lys Asp Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys      80
Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu Gln Phe Cys Lys     100
Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn     120
Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr     140
Ser Lys Leu Thr Arg Ala Glu Ala Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu     160
Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn Asp Phe Thr Arg     180
Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly     200
Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala     220
His Cys Val Glu Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu     240
Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His His Asn Tyr Asn     260
Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val     280
Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu     300
Lys Phe Gly Ser Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala     320
Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys Leu Arg Ser Thr     340
Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser     360
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr     380
Gly Ile Ile Ser Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys     400
Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr

```

— : ジスルフィド結合

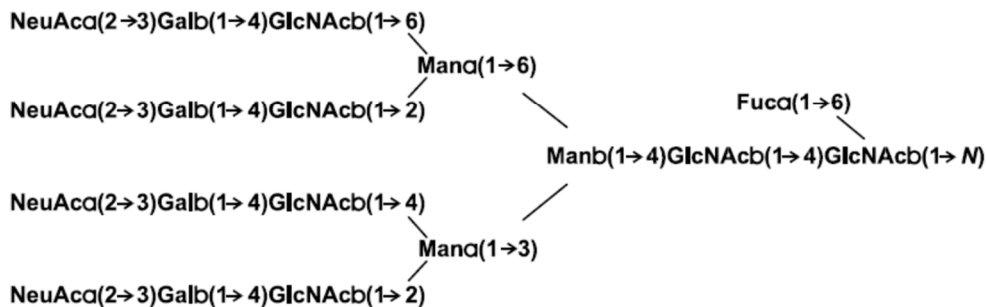
囲み線 : N-結合型糖鎖結合部位

下線 : O-結合型糖鎖結合部位

[推定糖鎖構造]

N-結合型糖鎖

Asn¹⁵⁷ 及び Asn¹⁶⁷



O-結合型糖鎖

Ser⁵³

Xyl-Xyl-Glc

Ser⁶¹

NeuAc-Gal-GlcNAc-Fuc

Thr¹⁵⁹、Thr¹⁶⁹ 及び Thr¹⁷²

(NeuAc)₀₋₂-Gal-GalNAc

4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₀₅₃H₃₁₁₄N₅₅₈O₆₆₅S₂₅

分子量：約 55,000

5. 化学名（命名法）又は本質

和名：ヒト血液凝固第IX因子のAla 148 対立遺伝子をコードする cDNA と PACE プロテアーゼ cDNA の 2 種の発現プラスミドを組み込んだチャイニーズハムスターの卵巣細胞で産生される 415 個のアミノ酸残基 (C₂₀₅₃H₃₁₁₄N₅₅₈O₆₆₅S₂₅, 分子量：47,053.70) からなる糖たん白質 (分子量：約 55,000)

洋名：Glycoprotein (molecular weight ; ca. 55,000) consisting of 415 amino acid residues (C₂₀₅₃H₃₁₁₄N₅₅₈O₆₆₅S₂₅ : molecular weight ; ca. 47,000), produced in Chinese Hamster ovary cells transfected by two expression vectors, one containing a cDNA sequence encoding Ala 148 allelic form of human coagulation factor IX, and the other containing a cDNA sequence encoding PACE-SOL.

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

rFIX : recombinant Factor IX

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色透明の液（ノナコグアルファ原液）

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH： 6.3～7.1

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間（ヵ月）	試験結果
長期保存試験	-80℃	テフロン製ボトル	48	規格内
加速試験	-20℃	テフロン製ボトル	12	規格内

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- ・ SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動
- ・ ペプチドマップ法
- ・ 陰イオン交換クロマトグラフィー
- ・ 液体クロマトグラフィー

定量法

- ・ 凝固活性測定
- ・ サイズ排除クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（用時溶解して用いる溶解液付き凍結乾燥製剤）

(2) 製剤の外観及び性状

本剤は白色の粉末又は塊である（凍結乾燥製剤）。添付の溶解液を加えて溶解するとき無色澄明の液となる。

販売名	ベネフィクス 静注用 500	ベネフィクス 静注用 1000	ベネフィクス 静注用 2000	ベネフィクス 静注用 3000
外観	薬剤バイアル及び 溶解液（0.234%塩化ナトリウム溶液プレフィルドシリンジ）からなる。			
直接の容器	薬剤：ガラス製バイアル 添付溶解液：ガラス製シリンジ			

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.3～7.1（添付溶解液で溶解時）

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1（添付溶解液で溶解時）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

	ベネフィクス 静注用 500	ベネフィクス 静注用 1000	ベネフィクス 静注用 2000	ベネフィクス 静注用 3000
有効成分・含量 (1 バイアル中) (国際単位)	ノナコグアルファ（遺伝子組換え）			
	500	1000	2000	3000
添加剤 (1 バイアル中)	精製白糖		40.0 mg	
	グリシン		78.1 mg	
	L-ヒスチジン		6.20mg	
	ポリソルベート 80		0.22mg	
	塩酸		適量	

本剤は製造（培養）工程において、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株を使用している。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

添付溶解液は 1 シリンジ 5 mL 中、塩化ナトリウムを 11.7 mg (0.234%) 含有する。

4. 力価

力価は、血液凝固第IX因子としての凝固活性（国際単位）で表示される。

5. 混入する可能性のある夾雑物

(1) 目的物質由来不純物

ノナコグアルファの切断体及び凝集体

(2) 製造工程由来不純物

産生細胞（チャイニーズハムスター卵巣細胞）由来不純物（DNA 及びたん白質）

培地由来不純物（PVA、MTX、遺伝子組換えヒトインスリン、ビタミン K₁、ヒドロコルチゾン、プトレシン及びセレン）

精製工程由来不純物（イミダゾール、銅イオン及び EDTA）

6. 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	容器	試験項目	結果
長期保存試験	30±2℃	24 ヶ月	密封無色 ガラス製 バイアル	性状、確認試験、pH、 純度試験（溶状、活 性化血液凝固第Ⅸ因 子否定試験、高分子 量分子種）、水分、定 量法（力価、比活性、 たん白質濃度）、容器 及び施栓系の完全性 試験	水分の経時的な 増加が認められ たが規格内であ った。
加速試験	40±2℃/ 75±5%RH	6 ヶ月			経時的な水分及 び高分子分子種 の増加並びに力 価及び比活性の 低下が認められ たが規格内であ った。
光安定性試験	5℃/ 3,600 lx	4 週間		性状、確認試験、pH、 純度試験（溶状、高 分子量分子種）、定量 法（力価、比活性）	力価の低下が認 められたが規格 内であった。

7. 調製法及び溶解後の安定性

本剤を調製する際には、以下の手順に従って調製を行う。

- 1) バイアルのプラスチックキャップをはずし、ゴム栓をアルコール綿で拭いて消毒する。
- 2) バイアルアダプターの先端がバイアルの肩にくるまで、しっかりと差し込んで取り付ける。
- 3) 注射器の先端についているプラスチックキャップを動かしながら取り外す。
- 4) 注射器の先端をバイアルアダプターに差し込み、注射器を時計回りにゆっくりと回しながら接続する。
- 5) 注射器の内筒を、注射器の黒いゴム栓部分に押しながら時計回りに回して、しっかりと取り付ける。
- 6) 注射器のバックストッパーを、「BD」という文字が上にくるようにして持ち、注射器のつまもと部分に取り付ける。
- 7) 注射器の内筒をゆっくり押し下げて溶解液をすべてバイアルに入れる。
- 8) 注射器を付けたまま、バイアルを左右にゆっくり傾け、円を描くようにゆるやかに回して製剤を溶解液で溶解する。完全に溶解したことを確認する。
- 9) 再度、注射器の内筒をゆっくり押し下げる。注射器の内筒を押したままバイアルを逆さにして持ち、内筒をゆっくり引いてできるだけ泡立たせないよう薬液を注射器に吸引する。
- 10) 注射器を反時計回りに回し、バイアルアダプターから取り外す。

本剤は保存剤を含有していないので、溶解後3時間以内に使用すること。

本製剤の添付溶解液で溶解後の安定性（25℃）については、溶解後から3時間まで安定であることを確認している。

試験条件	使用サンプル			試験項目	結果
	保存条件	保存期間	容器		
添付溶解液で溶解後25℃で3時間保存	5±3℃	12、24、36カ月	密封無色ガラス製バイアル	性状、pH、純度試験（溶状）、定量法（力価、比活性）	溶解直後から変化なし
	30±2℃/ 75±5%RH	6、12、24、36カ月			溶解直後から変化なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

他剤と同じチューブを使用しないこと。また、同じ容器で混合しないこと。

(2) 包装

〈ベネフィクス静注用 500〉 [500 国際単位×1 バイアル]

〔プレフィルドシリンジ (0.234%塩化ナトリウム溶液 5 mL) ×1 シリンジ付き〕

〈ベネフィクス静注用 1000〉 [1000 国際単位×1 バイアル]

〔プレフィルドシリンジ (0.234%塩化ナトリウム溶液 5 mL) ×1 シリンジ付き〕

〈ベネフィクス静注用 2000〉 [2000 国際単位×1 バイアル]

〔プレフィルドシリンジ (0.234%塩化ナトリウム溶液 5 mL) ×1 シリンジ付き〕

〈ベネフィクス静注用 3000〉 [3000 国際単位×1 バイアル]

〔プレフィルドシリンジ (0.234%塩化ナトリウム溶液 5 mL) ×1 シリンジ付き〕

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

1) 薬剤バイアル

バイアル：10 mL の無色ガラスバイアル

栓：クロロブチルゴム製の栓で閉栓、フリップオフキャップ付アルミニウム製キャップで巻き締め

2) 添付溶解液

シリンジバレル：無色ガラス製

施栓部（プランジャーストッパー、シリンジクロージャー）：ブロモブチルゴム製

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

<解説>

現在、血友病 B の標準的な治療方法は、血液凝固第 IX 因子製剤による補充療法により出血を抑制することであり、本剤はヒト及び動物の血漿成分を使用していない血液凝固第 IX 因子製剤である。

一般的に「血友病」とは X 連鎖劣性遺伝による先天性の凝固異常症を指し、凝固因子に対するインヒビターが後天的に生ずること等により発生する「後天性血友病」については、その発生機序や頻度も異なることから、「血友病、フォン・ヴィレブランド病以外の血液凝固異常症」として別途集計されている。

「厚生労働省委託事業 血液凝固異常症全国調査 平成 19 年度報告書」によると 2007 年 5 月 31 日時点における血友病 B 患者数が 915 例に対し、後天性血友病 B 患者数は 2 例であった。

また、後天性血友病は該当する凝固因子のインヒビターを有している場合が大半であることから、一般的に凝固因子製剤の補充療法は有効でないとされている。

これらのことから、本剤の効能又は効果は「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」と設定された。

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

本剤は製剤に添付された溶解液を全量用いて溶解し、数分かけて緩徐に静脈内に注射する。初回用量は通常、本剤 50 国際単位/kg とするが、患者の状態に応じて適宜増減できる。また、次回以降は患者の状態、血液凝固第 IX 因子の上昇値 [(国際単位/dL) / (国際単位/kg)] に応じて適宜増減する。

(1) 用法及び用量の解説

本剤は、7. 用法及び用量に関連する注意の 7.1 から 7.3 項にあるように、確実な止血効果を得るために、個々の患者に応じた適正な使用量を算出し、投与量の調節を行うことを推奨している。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量における初回用量は、国内臨床試験の結果に基づき設定された。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤を含む血液凝固第IX因子製剤の投与は、個々の患者に応じて用量調節が必要である。用量及び投与期間は、血液凝固第IX因子欠乏の程度、出血の部位と程度及び患者の臨床症状により決定すること。
- 7.2 本剤の回収率はヒト血漿由来の血液凝固第IX因子製剤の回収率より低い可能性があるため、投与量の調節を考慮すること。[16.1 参照]
- 7.3 血液凝固第IX因子活性測定等によりモニタリングすること。特に外科的処置の場合は留意すること。臨床症状、血液凝固第IX因子活性、薬物動態パラメータ（血液凝固第IX因子の上昇値等）を考慮し、用量を調節すること。
- 7.4 投与速度が速すぎると注射部位疼痛等が発現するおそれがあるので、患者の状態をみながら1分間に4 mLを超えない速度でゆっくり注入すること。
- 7.5 用量は、以下に基づいて算出すること。

$$\begin{array}{ccccccc} \text{必要な} & & & & & & \text{血液凝固第IX因子の} \\ \text{第IX因子} & = & \text{体重} & \times & \text{血液凝固第IX因子の} & \times & \text{血液凝固第IX因子の} \\ \text{単位} & & \text{(kg)} & & \text{目標上昇値} & & \text{上昇値の逆数} \\ & & & & \text{(\%又は国際単位/dL)} & & \text{(国際単位/dLあたりの} \\ & & & & & & \text{国際単位/kg)} \end{array}$$

血液凝固第IX因子の上昇値 [(国際単位/dL) / (国際単位/kg)] :

本剤投与前から本剤投与30分後の第IX因子の増加量を体重あたりの投与量(国際単位/kg)で除した値として求める。

- 7.6 出血エピソード及び外科手術における用量は、国内外の最新のガイドラインも参照のこと。

<解説>

- 7.1 個々の患者に応じた用量調節、並びに投与期間の決定に関しては、本剤を含む血液凝固第IX因子製剤では、薬物動態において個人差が存在することが認められていることから、一般的な注意として設定した。
- 7.2 本剤の回収率がヒト血漿由来の血液凝固第IX因子製剤より低い可能性については、両製剤を用いたクロスオーバー試験の結果、本剤の回収率がヒト血漿由来製剤に比べ、平均で28%低いことが認められたことから設定した。これは本剤とヒト血漿由来製剤の分子構造が、完全には一致していないことに関係していると考えられている。ただし、平均値では差が認められたが、上述のように個人差が認められていることから、個々の患者に応じた適正量を算出する必要がある。
- 7.3 本剤投与後の血液凝固第IX因子活性測定等モニタリングの重要性については、本剤の投与量設定のため、及び確実な止血効果を確保するために必要であることから設定した。特に外科的処置においては、本剤に限らず凝固因子レベルを一定期間、一定レベルに維持する必要があることから、一般的注意として記載した。
- 7.4 本剤の投与速度に関しては、注射部位疼痛等の注射部位反応が発現しないよう、数分かけて緩徐に注入する必要がある。本剤は全ての規格で溶解液量が5 mLであることから、海外の添付文書では、その投与速度を「1分間に4 mLを超えないこと」と規定しており、その記載に基づき記載した。

7.5 本剤の投与量は、国内外の臨床試験において前頁の投与量決定のための式を用いて算出されたことから、その投与量算定方法を記載した。

本剤の投与量は、概説したとおりヒト血漿由来血液凝固第IX因子製剤とは異なる可能性があり、患者の第IX因子レベルなどを測定した上で、前頁の計算式によって求められる。

前頁にある「血液凝固第IX因子の上昇値」とは、実際に本剤を投与したときに第IX因子がどれくらい上昇するかを示した値であり、本剤投与前から投与30分後の第IX因子の増加量を、患者の体重1kgあたりの投与量で割った値として求める。

このように患者の背景や血液凝固因子目標上昇値に応じた適正な投与量を算出し、必要量を投与すること。

【参考】『本剤の必要投与量の求め方の実際例』

本剤の必要投与量算出のため、体重30kgの患者に本剤を初回1500IU（50IU/kg）投与した。このときの第IX因子レベルは投与前が1%で、投与30分後に31%まで増加した。

次回投与時の目標上昇値を20%とした場合、本剤の必要投与量は以下のとおりとなる。

《血液凝固第IX因子上昇値》

血液凝固第IX因子レベル増加量 = 31 (%) - 1 (%) = 30 (%)

血液凝固第IX因子上昇値 = 30 (%) / 50 (IU/kg) = 0.6

これを以下の添付文書記載の計算式に当てはめると

必要な 第IX因子単位	=	体重	×	血液凝固第IX因子の 目標上昇値	×	血液凝固第IX因子の 上昇値の逆数
----------------	---	----	---	---------------------	---	----------------------

<u>1000 (IU)</u>	=	<u>30 (kg)</u>	×	<u>20 (%)</u>	×	$\frac{1}{\underline{0.6}}$
------------------	---	----------------	---	---------------	---	-----------------------------

となり、必要な投与量は 1000 IU となる。

7.6 出血エピソードや外科手術時における血液凝固因子の目標上昇値は、患者の重症度や出血部位、手術部位等により、その値が国内外のガイドラインに定められており、国内では「インヒビターのない血友病患者の止血治療ガイドライン」（日本血栓止血学会 学術標準化委員会血友病部会）として、最新のガイドラインが提供されている。これらを参照した上で、血液凝固因子の目標上昇値を設定し、上述の式により、本剤の投与量を算出すること。

また、海外における出血エピソード及び外科手術における用量は以下のとおりである¹⁾。

出血の種類	必要な循環血中血液凝固第IX因子活性値 (%又は国際単位/dL)	投与間隔 (時間)	治療期間 (日)
軽度 合併症のない関節内出血、表在性の筋肉内又は軟組織内出血	20～30	12～24	1～2
中等度 筋肉内又は軟組織内の深部出血、粘膜出血、抜歯又は血尿	25～50	12～24	出血が止まり、治癒が始まるまで： 約2～7日
重度 咽頭、後咽頭、後腹膜、中枢神経系の出血、外科治療	50～100	12～24	7～10

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

	Phase (試験番号)	試験の内容 (実施国)	被験者数	本剤の 投与量	評価資料/ 参考資料
国内	第 I / II 相 (C9623-21-JP)	治療歴のある日本人血友病 B 患者を対象とした本剤の第 I / II 相臨床試験 (日本)	3	50 IU/kg	評価資料
海外	第 III 相 (3090A1-301-WW)	6 歳未満の血友病 B 小児患者を対象とした本剤の国際第 III 相臨床試験 (フランス、スペイン、スウェーデン、英国、米国)	25	75 IU/kg ^a	評価資料
	第 III 相 (3090A1-302-WW)	血友病 B 治療歴のある患者 (PTP) を対象とした本剤の国際第 III 相臨床試験 (フランス、スペイン、イタリア、英国、米国)	23	75 IU/kg ^a	評価資料
	第 III 相 (3090A1-304-WW)	血友病 B 治療薬としての本剤の現行製剤の販売承認申請に用いた PTP を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 (フランス、スペイン、英国、米国)	34	75 IU/kg ^a	評価資料
	第 I / II / III 相 (C9407-21 / C9408-21)	Segment 1: 本剤とヒト血漿由来血液凝固第 IX 因子 (pdFIX) 製剤の薬物動態に関するクロスオーバー比較試験 (米国)	56	50 IU/kg	参考資料
		Segment 2: 本剤の有効性及び安全性を評価するための 24 ヶ月非盲検臨床試験 (米国) / (フランス、ベルギー、ドイツ、カナダ、英国、米国)		50 IU/kg	参考資料
		Segment 3: 手術期投与の本剤の有効性及び安全性の評価 (フランス、ベルギー、英国、米国)		50 IU/kg	参考資料
	第 II / III 相 (C9417-21)	血友病 B 治療薬としての本剤の海外における初期販売承認申請のための PTP を対象とした第 II / III 相臨床試験 (フランス、ベルギー、英国、米国)	28	50 IU/kg	参考資料
第 III 相 (C9418-21)	血友病 B 治療薬としての本剤の海外における初期販売承認申請のための治療歴のない患者 (PUP) を対象とした第 III 相臨床試験 (ベルギー、カナダ、デンマーク、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、英国、米国)	63	50 IU/kg	参考資料	

a: 欧州医薬品審査庁 (EMA) の医薬品委員会 (CHMP) の勧告に基づき、認可後試験では 75 IU/kg の投与量を PK 評価に用いた。

注) 本剤の承認された用法及び用量: 本剤は製剤に添付された溶解液を全量用いて溶解し、数分かけて緩徐に静脈内に注射する。初回用量は通常、本剤 50 国際単位/kg とするが、患者の状態に応じて適宜増減できる。また、次回以降は患者の状態、血液凝固第 IX 因子の上昇値 [(国際単位/dL) / (国際単位/kg)] に応じて適宜増減する。

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験 (C9623-21-JP 試験、国内第 I / II 相試験) ²⁾

目的 : 治療歴のある重症型から中等症型血友病 B 患者を対象に、本剤の出血時治療に対する有効性及び安全性を評価する。

試験デザイン	非盲検試験、多施設共同
対象	過去に血液凝固第 IX 因子製剤による治療歴のある重症型 (第 IX 因子レベル < 1%) 血友病 B 患者 3 例 (7、14、15 歳)
主な登録基準	1. 重症型 (第 IX 因子レベル < 1%) から中等症型 (第 IX 因子レベル 1~5%) の血友病 B 患者 2. これまで血液凝固第 IX 因子濃縮製剤を投与した累積日数が 20 日以上であり、そのうち 5 日は試験開始前 12 ヶ月以内である者 3. 血小板数が正常である者 4. 肝機能が十分である者 ALT (SGPT) 及び AST (SGOT) が正常域上限の 5 倍以内 5. 腎機能が正常である者 血清クレアチニンが正常域上限の 1.25 倍以内 6. 非出血状態であり、登録前 7 日以内に血液凝固第 IX 因子製剤又は抗線溶剤を投与していない者 7. 本人又は代諾者が自由意志で同意書に署名していること。
主な除外基準	1. 血友病 B 以外に出血性疾患がある者 2. インヒビター (Bethesda インヒビターアッセイ [BIA] による測定) を検出した者又は過去に検出した者 3. CD4 数が 400/ μ L 未満の者 4. pdFIX 製剤に対するアナフィラキシーの既往歴を有する者 5. 組入れ前 6 ヶ月以内に pdFIX 製剤以外の血液又は血液製剤を投与された者 6. 組入れ前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた者 7. 治験責任医師等が試験参加に不適切と判断した者 8. 治験実施計画書に記した評価のために採取する総血液量が体表面積からみて不可能である場合
試験方法	本剤を静脈内に在宅投与する。投与量は、測定した第 IX 因子レベル、体重、出血又は手術の性質に基づき治験責任医師等の判断により調節する。
治療期間	6 ヶ月
評価項目	有効性評価項目 : 出血時補充療法における本剤の止血効果、投与回数及び投与量 (IU/kg) 安全性評価項目 : 有害事象、定期的に実施する血液学的検査、血液生化学的検査、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、ヒト免疫不全ウイルス (HIV1 及び 2)、CD4 数、肝炎ウイルス (A、B 及び C 型肝炎) 及びインヒビターの発現
結果	<有効性> 止血効果については、本剤の出血時補充療法 66 回のうち、著効及び有効を合わせた有効率は 84.8% (56/66 回) であった。 6 ヶ月間の治療期間中に認められた合計 49 件の出血エピソードのうち、46 件

(93.9%)では、本剤の1回又は2回の投与で止血し得た(それぞれ73.5%及び20.4%)。治療的投与(合計67回)の有効性(止血に要した2回目以降の投与回数も対象)は、関節内出血の92.6%及び軟部組織/筋肉内出血の77.5%で「著効」又は「有効」と判定された。「無効」と判定された投与はなかった。

日本人血友病B患者における治療的投与に対する出血部位別有効性評価(%)

	症例数	有効性評価			評価せず	計
		著効/有効	やや有効	無効		
日本人	3例					
関節内		25 (92.6)	2 (7.4)	0	0	27
軟部組織/筋肉内		31 (77.5)	8 (20.0)	0	1 (2.5)	40

<薬物動態>

初回投与時及び6ヵ月時に本剤50 IU/kgを投与し、PKパラメータを検討した結果、初回投与時と6ヵ月時の本剤のPKパラメータに変化はなく、同様であった。

<安全性>

本剤投与中、本剤に起因する有害事象の発現、臨床特に関心となる臨床検査値の変動及びインヒビターの発現もみられなかった。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

②比較試験

該当資料なし

2) 安全性試験

長期投与試験（52 週間）（3090A1-302-WW 試験、海外第Ⅲ相試験）²⁾

目的：中等症型から重症型の血友病 B を有する血液凝固第Ⅸ因子製剤による治療歴のある患者（第Ⅸ因子レベル \leq 2%）における 6 ヶ月以上の本剤の標準治療（出血時補充療法、定期補充療法及び手術・処置における補充療法）の安全性及び有効性を評価する。

試験デザイン	非盲検、国際共同、多施設
対象	治療歴のある（血液凝固第Ⅸ因子製剤の実投与日数 150 日以上）中等症型から重症型の 12 歳以上の血友病 B 患者（第Ⅸ因子レベル \leq 2%）23 例
主な登録基準	スクリーニング期に以下の基準に該当していること。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 中等症型から重症型の血友病 B 患者（第Ⅸ因子レベル\leq2%） 2. 150 日以上、血液凝固第Ⅸ因子製剤により治療を受けた者 3. 12 歳以上の者 4. 妊娠可能な年齢の女性の場合、適切な避妊方法を実施できる者 5. 本人又は親権者若しくは法的な代諾者が試験計画を遵守し追跡調査が可能であると治験責任医師が判断した者 6. 本人又は法的な代諾者若しくは親権者が、スクリーニング実施前にインフォームドコンセントに自由意志で署名及び日付を記入していること。
主な除外基準	以下の基準のいずれかに該当する者は試験に参加しないこと。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 各実施施設の保存血漿検体で 0.6 BU (Bethesda 単位) 以上のインヒビターを検出した者又はインヒビター発現の既往がある者。インヒビターの家族歴は問わない。 2. ハムスターたん白等、本剤に関連するたん白製剤又は物質に対し過敏症を有する者 3. 肝機能異常を有する者 アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 又は総ビリルビンが正常域上限の 2.5 倍超 4. 腎機能異常を有する者 血清クレアチニンが正常域上限の 1.25 倍超 5. 血小板数異常 (100,000/mm³ 未満) を有する者 6. PT 異常 (正常域上限の 1.25 倍超) を有する者 7. CD4 数が 400/μL 未満である者 8. アルブミンが正常域下限を下回る者 9. 血友病 B 以外の遺伝性凝固障害を有する者 10. 過去 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた者 11. 治験責任医師が試験参加を勧められないと判断した状態 (医学的又は社会的) である者
試験方法	標準治療では出血時補充療法、定期補充療法及び手術・処置における補充療法のいずれにおいても各被験者の補充療法のために必要な本剤の投与量を治験責任医師が決定した。 外科的手術直前及び術中は治験責任医師の判断によりボラス投与又は持続輸注した。
投与期間	最低 6 ヶ月間
評価項目	主要評価項目：本剤の投与量 (IU/kg)、出血エピソードごとの本剤の投与回数及び投与量、定期補充療法における出血エピソードの発現件数及び種類 (自然出血又は外傷性出血)、直前の投与から出血エピソード発現までの日数並びに 30 日あたりの出血エピソード発現率 副次的評価項目：治験責任医師/被験者又は介護者による 4 段階有効性評価、治験責任医師による 5 段階総合評価 安全性評価項目：インヒビター (BIA)、アレルギー様徴候、有害事象、血友病関連事象、抗第Ⅸ因子抗体 (ELISA)、抗 CHO たん白抗体、血栓形成性、赤血球凝集、バイタルサイン、抗肝炎ウイルス (A 型、B 型、C 型) 及び抗 HIV-1 及び 2 抗体

	臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検査）							
結果	<p><有効性> 有効性評価対象例 21 例のうち出血に対する治療的投与を受けた 18 例に認められた合計 100 件の出血エピソードに対し、本剤の止血効果が検討された。計 100 件の出血エピソードのうち、81 件（81.0%）では、本剤の 1 回又は 2 回の投与で止血し得た（それぞれ 53.0%及び 28.0%）。本試験では、≤ 30 IU/kg から >120 IU/kg の投与量が出血治療時の開始投与量として用いられた。</p>							
	出血部位別開始投与量（IU/kg）							
		≤ 30	$>30 \sim \leq 60$	$>60 \sim \leq 90$	$>90 \sim \leq 120$	>120	不明	総出血回数
	関節内	11 (15.5)	45 (63.4)	12 (16.9)	2 (2.8)	0	1 (1.4)	71
	軟部組織/筋肉内	3 (10.3)	19 (65.5)	3 (10.3)	3 (10.3)	1 (3.4)	0	29
	出血回数（%）							
	<p>治療的投与の有効性（最初の投与に対する評価のみ）は、関節内出血の 87.3%及び軟部組織/筋肉内出血の 79.3%で「著効」又は「有効」と判定された。また関節内出血の 4.2%（3 件）の投与が「無効」と判定された。軟部組織/筋肉内出血では「無効」と判断された投与はなかった。</p>							
	外国人血友病 B 患者における治療的投与に対する出血部位別有効性評価（%）							
		症例数	有効性評価			評価せず	計	
			著効/有効	やや有効	無効			
外国人	18 例							
	関節内	62 (87.3)	6 (8.5)	3 (4.2)	0	71		
	軟部組織/筋肉内	23 (79.3)	5 (17.2)	0	1 (3.4)	29		
<p><安全性> 副作用の発現率は 17.4%（4/23 例）であった。主な副作用は、一般的全身障害の注射部位反応 8.7%（2/23 例）、臨床検査異常 8.7%（2/23 例）及び注射部位疼痛 4.3%（1/23 例）、その他のカテーテル関連事象 4.3%（1/23 例）、神経系障害の浮動性めまい 4.3%（1/23 例）であった。本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象、中止例及び死亡例はみられなかった。</p> <p>本剤は、中等症型から重症型の血液凝固第 IX 因子製剤による治療歴のある血友病 B 患者における出血時補充療法、定期補充療法及び手術・処置における補充療法において安全かつ有効であった。また、初回投与時及び反復投与後の本剤の PK の特性は同様であった。</p>								

(5) 患者・病態別試験

(3090A1-301-WW 試験、海外第Ⅲ相試験)²⁾

目的：重症型血友病 B を有する 6 歳未満の小児患者（第Ⅸ因子レベル \leq 1%）における本剤の出血時補充療法、定期補充療法及び手術・処置における補充療法の安全性及び有効性を評価する。

試験デザイン	非盲検試験、多施設共同
対象	試験前の治療歴を問わない 6 歳未満の重症型血友病 B 小児患者（第Ⅸ因子レベル \leq 1%） 有効性評価対象 22 例、安全性評価対象 25 例
主な登録基準	<ol style="list-style-type: none"> 重症型の血友病 B 患者（第Ⅸ因子レベル\leq1%） 5 歳未満である者（6 歳になる前に本試験を完了するため） 本人又は親権者若しくは介護者が試験計画を遵守し追跡調査が可能であると治験責任医師が判断した者 本人又は法的な代諾者若しくは親権者が、スクリーニング実施前にインフォームドコンセントに自由意思で署名及び日付を記入していること。
主な除外基準	<p>以下の基準のいずれかに該当する者は試験に参加しないこと。</p> <ol style="list-style-type: none"> 各実施施設の保存血漿検体で 0.6 BU 以上のインヒビターを検出した者。ただし、家族のインヒビター保有歴は問わない。 肝機能異常を有する者 ALT、AST あるいは総ビリルビンが正常域上限の 2.5 倍を超える者。ただし、文書で確認された新生児における高ビリルビン血症は除く。 腎機能異常を有する者 血清クレアチニンが正常域上限の 1.25 倍超 アルブミンが正常域下限を下回る者 血小板数 100,000/mm³ 未満の者 PT 異常を有する者（正常域上限の 1.25 倍超） ハムスターたん白等の本剤に関連するたん白製剤又は物質に対し過敏症を有する者 文書で確認された HIV 感染又は活動性感染性肝炎を有する者 血友病 B 以外の遺伝性凝固障害（新生児のビタミン K 依存性凝固障害を除く）を有する者 登録前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた者 11. 治験責任医師が、試験への参加が不適切と判断する状態（医学的又は社会的）である者
試験方法	<p>【薬物動態】 非出血状態での 4 日間のウォッシュアウト期間終了後、被験者は本剤 75 IU/kg の単回ボラス投与を受けた。</p> <p>【出血時補充療法】 被験者の第Ⅸ因子遺伝子欠損の程度、体重、被験者の状態、年齢、第Ⅸ因子回収率、出血部位及び程度、バイアル力価及び治験責任医師の判断により投与量を決定した。 医学的に注意を払う必要がない限り決定した投与量を介護者が投与した。</p> <p>【定期補充療法】 治験責任医師の判断で被験者は本剤による定期補充療法を開始又は継続してもよいこととした。試験期間中に出血を反復する標的関節がみられた場合は、適切な定期補充療法を開始してもよいこととした。多くの定期補充療法において、本剤は定期的に投与を行った（週 2～3 回）。</p> <p>【手術・処置における補充療法】 治験責任医師が実施する手術に適切な本剤の投与量を決定した。また、必要に応じ、本剤の追加投与を実施してもよいこととした。本剤による手術・処置における補充療法後、被験者は治験実施計画書のスケジュールに従い試験を継続した。</p>

	本剤の投与量は、術式ごとに治験責任医師が、治験実施医療機関で認められた方法に従いボラス投与又は持続輸注により投与した。
投与期間	6～12 ヶ月
評価項目	<p>【薬物動態検討】 薬物動態 (PK) パラメータとして第IX因子上昇値 ([IU/dL] / [IU/kg])、第IX因子回収率 (%)、第IX因子の $t_{1/2}$、C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}、クリアランス、β 消失半減期 血中第IX因子レベル測定用採血は PK 検討時 (初回投与時 [Day 1]、6 ヶ月時及び最終観察日) の投与前、投与直後 (投与後 15～30 分)、投与後 4 及び 24 時間を実施した。なお、6 ヶ月齢未満の被験者については投与前及び投与直後 (投与後 15～30 分) のみ実施した。</p> <p>【有効性評価】 曝露量：定期補充療法、出血時補充療法及び手術・処置における補充療法での試験期間中の本剤の投与量 (IU/kg)、曝露日数及び投与回数 主要評価項目： 出血時補充療法：出血エピソードにおける開始投与量 (IU/kg) 及び投与回数、並びに治験責任医師/被験者/介護者による 4 段階有効性評価^{*a} 手術・処置における補充療法：手術時及び術後の治験責任医師による 5 段階総合評価^{*b} 全般評価：治験責任医師による 5 段階総合評価^{*b} 副次的評価項目： 定期補充療法：出血エピソードの発現回数及び種類 (自然出血又は外傷性出血)、直前の投与から出血エピソード発現までの日数並びに 30 日あたりの出血エピソード発現率 ^{*a}：4 段階有効性評価 著効：劇的な効果。速やかに鎮痛が得られ、関節又は出血部位のサイズが明らかに減少。 有効：鎮痛又は出血部位のサイズ減少に時間を要した、又は止血のために追加の投与を要した。 やや有効：止血のために複数回の追加投与を要する効果、又はわずかな反応がみられた。 無効：全く改善せず。 ^{*b}：5 段階総合評価 治験責任医師は、患者日記、有害事象、臨床検査値、治療への反応性を総合的に以下の 5 段階で評価した。 「きわめて有用」、「有用」、「やや有用」、「有用でない」及び「好ましくない」</p> <p>【安全性評価】 インヒビター (BIA)、アレルギー様徴候、臨床症状及び臨床検査値に関する有害事象、抗第IX因子抗体 (ELISA)、抗 CHO たん白抗体、血栓形成性、赤血球凝集、肝炎検査、抗肝炎ウイルス (A 型、B 型、C 型) 及び抗 HIV-1 及び 2 抗体、バイタルサイン</p>
結果	<p><有効性> 有効性評価対象 22 例のうち治療的投与の 16 例に認められた合計 60 件の関節内及び軟部組織/筋肉内の出血エピソードに対し、本剤の止血効果が検討された。計 60 件の出血エピソードのうち、53 件 (88.3%) では、本剤の 1 回又は 2 回の投与で止血し得た (それぞれ 68.3%及び 20.0%)。本試験では、>30 IU/kg から ≤120 IU/kg の投与量が出血治療時の開始投与量として用いられた。</p>

出血部位別開始投与量 (IU/kg)							
出血部位	≤30	>30~≤60	>60~ ≤90	>90~ ≤120	>120	不明	総出血回数
関節内	0	12 (75.0)	2 (12.5)	2 (12.5)	0	0	16
軟部組織/ 筋肉内	0	15 (34.1)	10 (22.7)	16 (36.4)	0	3 (6.8)	44

出血回数 (%)

治療的投与の有効性 (最初の投与に対する評価のみ) は、関節内出血の 81.3% 及び軟部組織/筋肉内出血の 88.6% で「著効」又は「有効」と判定された。また「無効」と判定された投与はなかった。

治療的投与に対する出血部位別有効性評価 (%)

	症例数	有効性評価			評価せず	計
		著効/有効	やや有効	無効		
外国人	16 例					
関節内		13 (81.3)	3 (18.8)	0	0	16
軟部組織/筋肉内		39 (88.6)	4 (9.1)	0	1 (2.3)	44

<薬物動態>
初回投与時及び反復投与後の本剤の PK の特性は同様であった。

<安全性>
副作用の発現率は 16.0% (4/25 例) であった。主な副作用は、一般的全身障害の臨床検査異常 8.0% (2/25 例)、アレルギー反応 4.0% (1/25 例)、皮膚及び付属器障害の発疹 8.0% (2/25 例) 及び蕁麻疹 4.0% (1/25 例)、血液及びリンパ系障害の第 IX 因子抑制 4.0% (1/25 例)、呼吸器系障害の咳嗽増加 4.0% (1/25 例)、処置に至った局所反応 4.0% (1/25 例) であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 1 例 (第 IX 因子抑制 [FIX インヒビター発生] に発現した。死亡例はみられなかった。

年長の小児及び成人で現在用いられている投与ガイドラインに従って使用した結果、本剤は、6 歳未満の重症型血友病 B 患者における出血時補充療法、定期補充療法及び手術・処置における補充療法において安全かつ有効であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量：本剤は製剤に添付された溶解液を全量用いて溶解し、数分かけて緩徐に静脈内に注射する。初回用量は通常、本剤 50 国際単位/kg とするが、患者の状態に応じて適宜増減できる。また、次回以降は患者の状態、血液凝固第 IX 因子の上昇値 [(国際単位/dL) / (国際単位/kg)] に応じて適宜増減する。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

1) 海外第Ⅲ相試験（3090A1-304-WW 試験）²⁾

目的：本剤の旧処方製剤*と現行製剤*を、それぞれ1回 75 IU/kg を10分間急速静脈内投与したときの、両製剤の生物学的同等性を検証する。

*旧処方製剤 欧米で初回承認を取得した製剤、現行製剤 処方変更を行った製剤

試験デザイン	試験第1期：無作為化、二重盲検、クロスオーバー、国際共同、多施設 試験第2期：非盲検、国際共同、多施設
対象	治療歴のある（血液凝固第IX因子製剤の実投与日数 150 日以上）中等症型から重症型の12歳以上の血友病B患者（第IX因子レベル \leq 2%） 同等性評価対象 24 例、有効性評価対象 20 例、安全性評価対象 34 例
主な登録基準	スクリーニング期に以下の基準に該当していること。 1. 中等症型から重症型の血友病B患者（第IX因子レベル \leq 2%） 2. 150 日以上、血液凝固第IX因子製剤により治療を受けた者 3. 12 歳以上の者 4. 肝機能が十分である者 ALT、AST 及び総ビリルビンが正常域上限の 2.5 倍以下 5. 腎機能が正常である者 クレアチニンが正常域上限の 1.25 倍以下 6. 血小板数が 100,000/mm ³ を超える者 7. プロトロンビン時間（PT）が正常である者 正常域上限の 1.25 倍以下 8. 直前の FIX 製剤による治療は PK 検討の最初の投与（visit2）の 5 日以上前である者 9. CD4 数が 400/ μ L を超えている者 10. 女性患者の場合、血清妊娠検査陰性であり避妊手術施術又は閉経後でない場合は、試験期間中確実な避妊方法を実施できる者 11. 書面によるインフォームドコンセント及び Protected Health Information 許可（米国のみ）に自由意志で署名した者
主な除外基準	以下の基準のいずれかに該当する者 1. 実施施設の保存血漿検体で 0.6 BU（Bethesda 単位）以上のインヒビターを検出した者又はインヒビター発生の既往がある者。 2. 出血することなく 5 日以上 FIX 製剤補充療法を中断することができない者 3. 血友病 B 以外の凝固障害を有する者 4. PK クロスオーバー試験期間中（visit2 及び 3）、外科手術が予定されている者 5. 活動性肝炎を有する者 6. 静注免疫グロブリン（IVIG）、コルチコステロイド長期全身治療（連続 7 日間を越える）等の免疫を抑制する薬剤の投与を受けている者 7. 治験薬の初回投与前 5 日以内に FIX 濃縮製剤及び/又は抗線溶薬による治療を受けた者 8. 過去 30 日以内に他の治験薬又は治験機器による治療を受けた者

	<p>9. 治験実施計画書のウォッシュアウト期間又はその他の条件に同意しない又はできない者</p> <p>10. 治験責任医師が、試験への参加が不適切と判断する状態（医学的又は社会的）である者</p>
試験方法	<p>【試験第1期】 患者は旧処方製剤（visit2 又は 3）又は現行製剤（visit2 又は 3）を1回75 IU/kg、10 分間急速静脈内投与した。投与量は患者の実体重及び治験薬の実力価に基づき算出した。</p> <p>【試験第2期】 標準治療において、治療的投与又は予防投与いずれかで現行製剤を患者に急速静脈内投与した。治療的投与では、患者の FIX 欠損の程度、体重、臨床症状、年齢、FIX 回収率、出血箇所及び範囲、バイアル力価並びに治験責任医師の判断に従って投与量を決定した。投与量は患者の臨床的反応及び FIX 活性値（臨床的な必要性に応じ）によって調整した。 予防投与では、治験責任医師の判断により一定のスケジュール（通常週 2～3 回）で現行製剤を投与した。必要量は、FIX 回収データ、体重、バイアル力価及び臨床状況を考慮して患者ごとに調整した。 外科的手術直前及び術中、導入投与としての急速静脈内投与は可とした。術中、現行製剤を持続投与する場合は、術前の目標 FIX 活性値への早期到達を容易にするため、持続投与前に急速静脈内導入投与を実施した。治験責任医師は、必要に応じ外科医と相談しながら各患者及び手術方法に対する適正な目標 FIX 活性値を決定した。現行製剤の導入投与量は最初の PK 検討時に得られた FIX 回収率、FIX 活性、体重及び手術の種類に基づいた。</p>
解析方法	<p>【薬物動態検討】 現行製剤と旧処方製剤との LS-mean 比の 90%信頼区間は WinNonlin Professional version 4.1.による 2×2 クロスオーバーにおける 2 標本片側検定手順を用いて導き、C_{max}、AUC_{0-1ast}、$AUC_{0-\infty}$、K 値及び FIX 回収率の現行製剤と旧処方製剤との LS-mean 比の 90%信頼区間を算出した。C_{max}、AUC_{0-1ast} 及び $AUC_{0-\infty}$ の現行製剤と旧処方製剤との LS-mean 比の 90%信頼区間が生物学的同等性基準である 80%～125%の範囲にあれば、旧処方製剤と現行製剤の同等性が検証されたこととした。 現行製剤の初回投与時と 6 ヶ月投与時の PK パラメータの同等性についても同様の方法で検討した。</p> <p>【有効性評価】 各評価項目について記述統計を適用した。</p> <p>【安全性評価】 有害事象については、器官別大分類、基本語別に集計した。血友病関連事象についても有害事象と同様の方法で別途集計した。 FIX インヒビター、抗 CHO たん白抗体発現例については一覧表で示した。 臨床検査値異常値を示し、各評価時の投与前からの有意な変動については変動の平均値及び 95%信頼区間を用いて評価した。</p>
投与期間	6 ヶ月
評価項目	<p>【薬物動態検討】 FIX 活性の AUC_{0-1ast}、$AUC_{0-\infty}$、K 値、FIX 回収率、C_{max}、AUMC、クリアランス、分布容積 (V_{ss})、MRT、$t_{1/2}$、血中 FIX 活性測定用採血は PK 検討時 (visit2、3 及び 6) の投与前、投与後 0.25、0.5、1、3、6、9、24、36、48、60 及び 72 時間に実施した。</p> <p>【有効性評価】 曝露量：予防投与、治療的投与及び手術期投与での試験期間中の本剤の投与量 (IU/kg)、曝露日数及び投与回数 主要評価項目： 治療的投与：各出血エピソードにおける開始投与量 (IU/kg)、各出血エピソードにおける投与回数、各治療的投与における治験責任医師/被験者/介護者による 4 段階有効性評価* 等</p>

	<p>*：4段階有効性評価 著効：劇的な効果。速やかに鎮痛が得られ、関節又は出血部位のサイズが明らかに減少。 有効：鎮痛又は出血部位のサイズ減少が遅れていたか又は止血のために追加の投与を要した。 やや有効：止血のために複数回の追加投与を要する効果又はわずかな反応が得られた。 無効：全く改善せず。 【安全性評価】 FIXインヒビター（BIA）、アレルギー様徴候、有害事象、血友病関連事象、抗FIX抗体（ELISA）、抗チャイニーズハムスター卵巣（CHO）たん白抗体、血栓形成性、赤血球凝集、肝炎検査、抗HIV-1、2抗体、バイタルサイン、臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検査）</p>																															
結果	<p><薬物動態> C_{max}、AUC_{0-1ast} 及び $AUC_{0-\infty}$ の現行製剤と旧処方製剤の幾何平均値の比の90%信頼区間は、それぞれ101.5%～110.0%、103.1%～110.9%及び102.1%～111.1%であり、同等性基準である80%～125%の範囲内であった。</p> <p><有効性> 有効性評価対象20例のうち出血時の治療的投与として投与を受けた15例に認められた合計84件の出血エピソードに対し、現行製剤の止血効果が検討された。計84件の関節内及び軟部組織／筋肉内の出血エピソードのうち、78件（92.9%）では、現行製剤の1回又は2回の投与で止血し得た（それぞれ82.1%及び10.7%）。治療的投与の有効性（最初の投与に対する評価のみ）は、関節内出血の85.4%及び軟部組織／筋肉内出血の86.1%で「著効」又は「有効」と判定された。また「無効」と判定された投与はなかった。</p> <p>外国人血友病B患者における治療的投与に対する出血部位別有効性評価（%）</p> <table border="1" data-bbox="528 1137 1437 1339"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">症例数</th> <th colspan="3">有効性評価</th> <th rowspan="2">評価せず</th> <th rowspan="2">計</th> </tr> <tr> <th>著効/有効</th> <th>やや有効</th> <th>無効</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>外国人</td> <td>15例</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>関節内</td> <td></td> <td>41 (85.4)</td> <td>6 (12.5)</td> <td>0</td> <td>1 (2.1)</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td>軟部組織／筋肉内</td> <td></td> <td>31 (86.1)</td> <td>5 (13.9)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>36</td> </tr> </tbody> </table> <p><安全性> 副作用の発現率は8.8%（3/34例）であった。主な副作用は、一般的全身障害の頭痛2.9%（1/34例）、消化管系障害の悪心2.9%（1/34例）、神経系障害の浮動性めまい2.9%（1/34例）、特殊感覚器障害の味覚倒錯2.9%（1/34例）であった。現行製剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象及び死亡例はみられなかった。</p>		症例数	有効性評価			評価せず	計	著効/有効	やや有効	無効	外国人	15例						関節内		41 (85.4)	6 (12.5)	0	1 (2.1)	48	軟部組織／筋肉内		31 (86.1)	5 (13.9)	0	0	36
	症例数			有効性評価					評価せず	計																						
		著効/有効	やや有効	無効																												
外国人	15例																															
関節内		41 (85.4)	6 (12.5)	0	1 (2.1)	48																										
軟部組織／筋肉内		31 (86.1)	5 (13.9)	0	0	36																										

注）本剤の承認された用法及び用量：本剤は製剤に添付された溶解液を全量用いて溶解し、数分かけて緩徐に静脈内に注射する。初回用量は通常、本剤50国際単位/kgとするが、患者の状態に応じて適宜増減できる。また、次回以降は患者の状態、血液凝固第Ⅸ因子の上昇値〔(国際単位/dL) / (国際単位/kg)〕に応じて適宜増減する。

2) 臨床効果

国内臨床試験の評価対象 3 例において、6 ヶ月間の治療期間中に認められた合計 49 件の出血エピソードに対し、本剤の止血効果が検討された。計 49 件の出血エピソードのうち、46 件 (93.9%) では、本剤の 1 回又は 2 回の投与で止血し得た (それぞれ 73.5%及び 20.4%)。治療的投与 (合計 66 回) の有効性 (止血に要した 2 回目以降の投与回数も対象) は、関節内出血の 92.6%及び軟部組織/筋肉内出血の 77.5%で「著効」又は「有効」と判定された。「無効」と判定された投与はなかった。

同様に、海外臨床試験において、49 例に認められた合計 244 件の出血エピソードに対し、本剤の止血効果が検討された。計 244 件の出血エピソードのうち、212 件 (86.9%) では、本剤の 1 回又は 2 回の投与で止血し得た (それぞれ 66.8%及び 20.1%)。治療的投与の有効性 (最初の投与に対する評価のみ) は、関節内出血の 85.9%及び軟部組織/筋肉内出血の 85.3%で「著効」又は「有効」と判定された。また 3 件 (1.2%) の投与が「無効」と判定された。

日本人及び外国人血友病 B 患者における治療的投与に対する出血部位別有効性評価 (%)

	症例数	有効性評価			評価せず	計
		著効/有効	やや有効	無効		
日本人	3 例					
	関節内	25 (92.6)	2 (7.4)	0	0	27
	軟部組織/筋肉内	31 (77.5)	8 (20.0)	0	1 (2.5)	40
外国人 ^(注)	49 例					
	関節内	116 (85.9)	15 (11.1)	3 (2.2)	1 (0.7)	135
	軟部組織/筋肉内	93 (85.3)	14 (12.8)	0	2 (1.8)	109

(注) 治療開始時に使用された最初の投与に対する評価

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

乾燥人血液凝固第IX因子複合体、乾燥濃縮人血液凝固第IX因子

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、遺伝子組換え血液凝固第IX因子を有効成分とし、その構造及び機能的特性は内因性血液凝固第IX因子と類似している。血液凝固第IX因子は内因性凝固系で血液凝固第XIa因子により活性化されると同時に、外因性凝固系で血液凝固第VII因子/組織因子複合体によって活性化される。活性化された血液凝固第IX因子は、活性化血液凝固第VIII因子と共に血液凝固第X因子を活性化する。この結果、最終的にプロトロンビンをトロンビンに変換する。トロンビンはフィブリノーゲンをフィブリンに変換し、血餅が生じる。本剤による補充療法により血液凝固第IX因子の血漿中レベルを増加し、その結果、血液凝固第IX因子欠乏状態を一時的に矯正し、出血のコントロールを可能とする。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血液凝固活性

①血液凝固活性 (*in vitro*)³⁾

血友病Bイヌ (n=4) の血漿に、第IX因子レベルが5~150%になるようにノナコグアルファを200 ng/mL (5 IU/dL)、2,050 ng/mL (50 IU/dL)、4,100 ng/mL (100 IU/dL) 及び6,150 ng/mL (150 IU/dL) を添加し、ノナコグアルファ濃度と第IX因子レベルを測定^{*}した結果、ノナコグアルファは、濃度依存的に第IX因子レベルを上昇させた。

※ノナコグアルファ濃度は、ELISA法 (定量下限：150 ng/mL)、第IX因子レベルは凝固一段法 (定量下限：1 IU/dL) にて測定した。なお、期待値は、本試験で使用したノナコグアルファの比活性は243 IU/mgであったことから100 IU/dLで100%の活性を示し、期待される濃度は4,100 ng/mLと算出され、全期待値はこれに基づき算出した。

②血液凝固活性：単回投与 (血友病Bイヌ)³⁾

FIX^{*}中和抗体をもたない血友病Bイヌ (雄：n=4、雌：n=2) を2群に分け、ノナコグアルファ50 IU/kg又はpdFIX製剤50 IU/kgをクロスオーバー法にて (1週間後) 単回静脈内投与した結果、いずれも投与後5分より第IX因子レベルの上昇が認められ、両群ともに第IX因子レベルは時間の経過とともに低下し、同程度の推移を示した。投与後5、15、30及び60分における第IX因子レベルの平均値は、ノナコグアルファ投与群でそれぞれ0.40、0.35、0.30、0.32、pdFIX投与群ではそれぞれ0.34、0.31、0.31、0.29であった。また最大第IX因子レベルは、ノナコグアルファ投与群は0.33~0.52 IU/mL、pdFIX投与群は0.26~0.46 IU/mLであった。

*FIX (human blood factor IX)：ヒト血液凝固第IX因子

③血液凝固活性：反復投与（血友病 B イヌ）³⁾

血友病 B イヌ（雄：n=4、雌：n=2）を 2 群に分け、それぞれノナコグアルファ又は pdFIX 製剤をそれぞれ 50 IU/kg、1 日 1 回 14 日間反復静脈内投与し、5 日目までの第 IX 因子レベル及び血液凝固パラメータ（WBCT*¹ 及び APTT*²）を比較した結果、初回投与及び 5 日目の投与後 15 分における第 IX 因子レベルは、ノナコグアルファ投与群はそれぞれ 0.38 ± 0.12 IU/mL 及び 0.84 ± 0.07 IU/mL、pdFIX 投与群はそれぞれ 0.70 ± 0.11 IU/mL 及び 1.49 ± 0.35 IU/mL であり、ともに投与 5 日目までは投与回数に伴う第 IX 因子レベルの上昇が認められた。血液凝固パラメータである WBCT、APTT の個体範囲（各群 n=3）は、ノナコグアルファ投与群はそれぞれ 7.5～11.0 分及び 41.4～73.8 秒、pdFIX 投与群はそれぞれ 6.0～8.0 分及び 49.5～58.2 秒であり、ノナコグアルファ投与群と pdFIX 投与群に差は認められなかった。

*1 WBCT：全血凝固時間

*2 APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間

2) 血栓形成能

①ウサギうっ血性血栓症 10 分間遅延モデルによる血栓形成能（ウサギ）³⁾

New Zealand White 種ウサギを用いた Wessler のウサギうっ血性血栓症モデル*より、ノナコグアルファ（50、150、500 IU/kg）とプロトロンビン複合体濃縮製剤（PCC 製剤）（15 及び 50 IU/kg）（各群、各用量 n=6）及びノナコグアルファと 2 種類の pdFIX 製剤（pdFIX 製剤 A 及び B）（各群 n=10）の各 1,000 IU/kg 単回静脈内投与における非特異的血栓形成について比較検討した結果、ノナコグアルファの 150 IU/kg の投与において、6 匹中 1 匹に血栓の形成が認められたが、他の投与量では血栓の形成は認められなかった。PCC 製剤 15 又は 50 IU/kg の投与においてそれぞれ 6 匹中 2 匹、6 匹中 5 匹に凝血塊が形成された。ノナコグアルファ 1,000 IU/kg の投与では、血栓形成は認められなかったが、同用量の pdFIX 製剤 A 及び B では、それぞれ 10 匹中 3 匹及び 10 匹中 2 匹に血栓形成が認められた。

※Wessler のウサギうっ血性血栓症モデル：左右の頸部から外科手術を行い、顔面静脈、舌部静脈及び外頸静脈の接合部を露出させ、左顔面静脈と左頸静脈との接合部を針子でとめ、針子から 1 cm のところで左顔面静脈を絹性縫合糸で結紮する。右顔面静脈も同様に実施する。結紮してできたループを摘出し、血管を切開して、血栓（凝血塊）の有無を肉眼で検査できる。

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII-1. 血中濃度の推移」の項参照。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

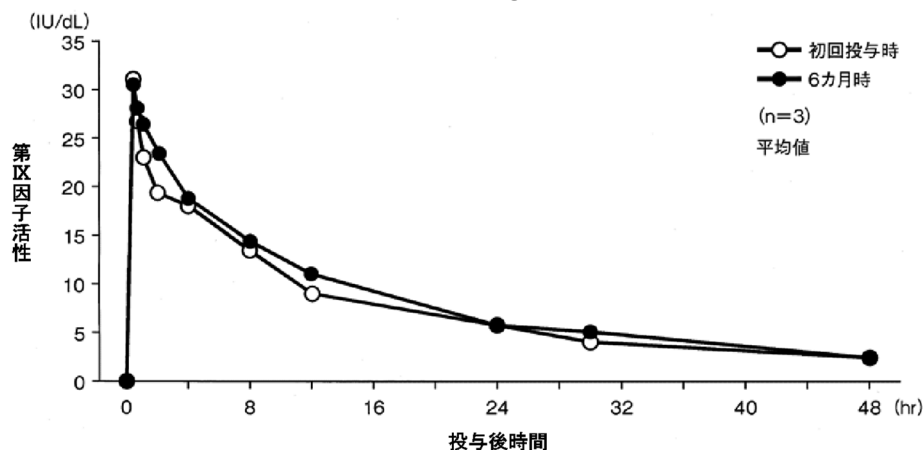
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 反復投与⁴⁾

過去に血液凝固第IX因子製剤による治療歴のある重症型（第IX因子活性<1%）日本人血友病B患者3例（7歳、14歳、15歳）に、初回投与時及び6ヵ月間の治療期間終了時、非盲検下で本剤50 IU/kgを10分かけて単回静脈内投与し、投与前、投与終了後15、30分、1、2、4、8、12、24、30及び48時間後に血液検体を採取して薬物動態評価を行った。なお、投与量は各投与日に測定した体重に基づいて算出した。

本剤を10分かけて静脈内投与した結果、初回投与時の第IX因子の回収率は23.3~32.7%であり、本剤は1国際単位/kgあたり血液凝固第IX因子の上昇値を0.52~0.73国際単位/dL上昇させた。消失半減期の範囲（補足）は13.6~27.1時間であった。第IX因子活性の平均値（±標準偏差）は速やかに上昇し、初回投与においては投与開始後15分で最大値31.0±5.0 IU/dL、投与6ヵ月後も同様に投与開始後15分で最大値30.3±4.9 IU/dLに達した。初回投与時と投与6ヵ月後における第IX因子活性は同様の推移を示し、本剤の薬物動態に反復投与による変化はみられなかった。

日本人血友病B患者における本剤50 IU/kg反復投与後の第IX因子活性の推移



日本人血友病B患者における本剤50 IU/kg反復投与後の第IX因子活性の薬物動態パラメータ

測定時期	第IX因子回収率 (%)	第IX因子上昇値 ([IU/dL]/[IU/kg])	t _{1/2} (hr)	AUC _{inf} (IU·hr/dL)	AUC/投与量 [国際単位·hr/dL/ (国際単位/kg)]
初回投与時 15歳未満 (n=3)	28.1±4.7	0.62±0.11	20.2 ±6.8	422±77	8.5±1.6
6ヵ月投与後 15歳未満 (n=3)	27.3±4.4	0.61±0.10	17.27 ±0.85	454.91± 71.00	

平均値±標準偏差

AUC_{inf}: 0時間から無限大時間までの血漿中血液凝固第IX因子活性-時間推移曲線下面積、t_{1/2}: 消失半減期

2) 単回投与（海外データ）

外国人血友病 B 患者を対象とし海外で実施された臨床試験での本剤 75 IU/kg 単回静脈内投与時の薬物動態パラメータは、日本人患者データと同じ年齢層（15 歳未満）において、同様の値を示していた⁴⁾。

外国人血友病 B 患者における本剤 75 IU/kg 単回投与後の第 IX 因子活性の薬物動態パラメータ

測定時期	第 IX 因子回収率 (%)	第 IX 因子上昇値 ([IU/dL]/[IU/kg])	t _{1/2} (hr)	AUC _{inf} (IU·hr/dL)	AUC/投与量 [国際単位·hr/dL/ (国際単位/kg)]
単回投与時 15 歳未満 (n=33)	32.7±7.3	0.61±0.15	19.8±3.6*	649±194	8.7±2.6
単回投与時 15 歳以上 (n=37)	35.3±8.5	0.76±0.18	24.5±5.4	999±233	13.3±3.1

* : n=10

平均値±標準偏差

AUC_{inf} : 0 時間から無限大時間までの血漿中血液凝固第 IX 因子活性一時間推移曲線下面積、t_{1/2} : 消失半減期

また、本剤の回収率はヒト血漿由来の血液凝固第 IX 因子よりも 28% 低かった。この回収率の違いはヒト血漿由来血液凝固第 IX 因子と遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子の分子構造上の違いが関係していると考えられる。

過去に血液凝固第 IX 因子製剤による治療歴のある中～重症型（第 IX 因子活性 ≤ 2 IU/dL）中国人血友病 B 患者 12 例（7～54 歳）に、非盲検下で本剤 50 IU/kg を 10 分かけて単回静脈内投与し、投与前、投与終了後 15、30 分、1、3、6、9、24、50、72 及び 96 時間後に血液検体を採取して薬物動態評価を行った。なお、投与量は各投与日に測定した体重に基づいて算出した。

本剤を 10 分かけて静脈内投与した結果、本剤の C_{max} の算術平均値は、18 歳未満 (n=4) 及び 18 歳以上 (n=8) の患者でそれぞれ 0.40 IU/mL 及び 0.43 IU/mL であり、T_{max} は 18 歳未満及び 18 歳以上の患者でそれぞれ 0.5 hr 及び 0.375 hr であった⁵⁾。

中国人血友病 B 患者における本剤 50 IU/kg 単回投与後の第 IX 因子活性の薬物動態パラメータ

測定時期	第 IX 因子上昇値 ([IU/dL]/[IU/kg])	t _{1/2} (hr)	AUC _{inf} (IU·hr/mL)	C _{max} (IU/mL)	T _{max} (hr)	MRT (hr)	CL (mL/hr/kg)	V _{ss} (mL/kg)
単回投与時 18 歳未満 (n=4)	0.80 ±0.20	27.88 ±4.49	7.91 ±1.18	0.40 ±0.10	0.5 (0.25-3.0)	36.03 ±4.67	6.44 ±1.03	231.3 ±45.78
単回投与時 18 歳以上 (n=8)	0.83 ±0.15	39.56 ±7.38	11.78 ±1.81	0.43 ±0.08	0.375 (0.25-3.0)	51.59 ±8.05	4.34 ±0.66	222.3 ±40.27

算術平均値±標準偏差、T_{max} は中央値（範囲）

C_{max} : 最高血漿中血液凝固第 IX 因子活性、T_{max} : 最高血漿中血液凝固第 IX 因子活性到達時間、t_{1/2} : 消失半減期、AUC_{inf} : 0 時間から無限大時間までの血漿中血液凝固第 IX 因子活性一時間推移曲線下面積、MRT : 平均滞留時間、CL : 全身クリアランス、V_{ss} : 定常状態時の分布容積

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ポピュレーション解析の結果、本剤の薬物動態は 2-コンパートメントモデルによく適合すると考えられた^{※)}。

※) 社内資料

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

ポピュレーション解析の結果、本剤のクリアランスの平均値 (±標準誤差) は、 8.14 ± 0.22 mL/hr/kg、個体間変動は変動係数として約 41%であった^{※)}。

※) 社内資料

(5) 分布容積

ポピュレーション解析の結果、本剤の中央コンパートメントの分布容積 (V_1) の平均値 (±標準誤差) は、 144 ± 3.61 mL/kg であり、末梢コンパートメントの分布容積 (V_2) は 75.5 ± 4.1 mL/kg であった^{※)}。

※) 社内資料

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

302 及び 304 試験ではノンコンパートメントモデル解析を、日本人患者を対象とした 1 試験（評価資料）を含め、参考資料に含めた試験ではいずれも 2-コンパートメントモデル解析を行った。

(2) パラメータ変動要因

日本人データ 3 例を含む海外データ（総症例数 73 例）を用いた解析により、体重増加に伴う本剤のクリアランスの増加が確認された^{※)}。

※) 社内資料

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<ラット>

SD系ラット（雌：体重 239～252 g、各時点 n=3）に ^{125}I -ノナコグアルファ 0.84 mg/kg (204 IU/kg) を単回静脈内投与し、5、15、60、180、360 及び 1,440 分（24 時間）後に組織中の放射能分布を測定した結果、 ^{125}I -ノナコグアルファは投与後 5 分に血漿中に投与量の 65.61±3.85%、肝臓に 32.03±7.88%、腎臓では投与 60 分後に 7.16±1.51% が分布した。 ^{125}I -ノナコグアルファは主として血漿と肝臓に分布し、次いで腎臓に分布することが示された。

また、投与 24 時間後に検出された ^{125}I -ノナコグアルファは、全組織で投与量の 16%、血漿中では 2.91±0.43%、肝臓は 1.55±0.28%、腎臓は 1.03±0.13% であり、広範な代謝、排泄が行われたことが示された⁶⁾。

（定量法：放射能測定）

(6) 血漿蛋白結合率

ノナコグアルファ又は pdFIX と既知の血漿 FIX 抑制たん白 (antithrombin III、alpha-1-antitrypsin、alpha-2-macroglobulin) との不可逆的相互作用の可能性及び FIX 欠乏ヒト血漿たん白との結合能 (可逆的、非可逆的) について *in vitro* で検討した結果、活性型 FIX (活性型ノナコグアルファ、活性型 pdFIX) は、ヘパリン存在下で antithrombin III と同程度に結合したが、ノナコグアルファ及び pdFIX と血漿 FIX 抑制たん白の不可逆的な相互作用はみられなかった。また、FIX 欠乏ヒト血漿たん白との結合能に関する検討でも、ノナコグアルファ及び pdFIX の溶出パターンに、ヒト血漿添加による影響はなく、ノナコグアルファ及び pdFIX は同様の挙動を示し、他の血漿たん白と結合しないことが示された⁶⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当しない

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与は、血友病の治療経験をもつ医師のもとで開始すること。
- 8.2 本剤の投与によりアナフィラキシーを含むアレルギー反応があらわれることがあるので、患者に対しては、アレルギー反応の初期症状が認められた場合には、本剤の投与を中止し、症状や重症度に応じて、直ちに医師に連絡するよう、あらかじめ、説明すること。[9.1.1-9.1.3、11.1.1 参照]
- 8.3 患者の血中に血液凝固第IX因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行う等注意深く対応し、適切な処置を行うこと。[9.1.2、11.1.1 参照]
- 8.4 本剤の持続注入に対する安全性と有効性は確立されていないため、持続注入の際は、血友病治療に十分な知識及び経験のある医師の下で行うこと。[15.1.2 参照]
- 8.5 薬効の減弱が認められた場合には、投与量の再検討や必要に応じて血液凝固第IX因子に対するインヒビターの測定を行うこと。

<解説>

- 8.1 本剤の投与を含め、血友病治療は経験のある医師のもとで開始することが望ましいことから、一般的な留意事項として設定した。
- 8.2 海外の臨床試験及び市販後において本剤に関連したアレルギー反応の報告があったため、本項目を設定した。患者に対しては、家庭療法時等において、本剤投与後に下記のような症状が認められた場合には、直ちに医師に連絡するよう、あらかじめ、説明すること。
アレルギー反応の初期症状又は自覚症状：蕁麻疹、悪寒、潮紅、胸部絞扼感、呼吸困難、喘鳴、脱力感、低血圧、頻脈等

- 8.3 海外の臨床試験及び市販後において本剤に関連した血液凝固第Ⅸ因子に対するインヒビター産生の報告があったため、本項目を設定した。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行う等注意深く対応し、適切な処置を行うこと。
- 8.4 本剤の持続注入に対する安全性と有効性は確立されていない。海外では、中心静脈カテーテルにより本剤を持続注入された患者において、血栓塞栓性事象が報告されており、また、重症の疾患のある新生児において、生命を脅かす上大静脈症候群が発現したとの報告もあることから、本項目を設定した。本剤による持続注入を施行の際には、血友病治療に十分な知識及び経験のある医師の下で実施すること。
- 8.5 海外の臨床試験及び市販後において本剤投与開始後の薬効減弱の報告があったため、本項目を設定した。薬効の減弱が認められた場合は、本剤の投与量が適切に設定されているかを再度確認の上、インヒビターの発生も疑い、回収率やインヒビターの検査を行う等注意深く対応し、適切な処置を行うこと。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分又はハムスターたん白質に対し過敏症の既往歴のある患者

[8.2、11.1.1 参照]

9.1.2 ヒト血漿由来の血液凝固第Ⅸ因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

血液凝固第Ⅸ因子に対するインヒビターの有無を確認すること。[8.2、8.3、9.1.3、11.1.1 参照]

9.1.3 血液凝固第Ⅸ因子に対するインヒビターが発生した患者

アレルギー反応の発現の可能性を考慮して、投与初期(約10～20実投与日)はアレルギー反応に対する適切な処置が可能な医師のもとで投与すること。血液凝固第Ⅸ因子投与によりアナフィラキシーのリスクが増加する可能性がある。[8.2、9.1.2、11.1.1 参照]

9.1.4 術後の患者、血栓塞栓性事象のリスクのある患者、線維素溶解の徴候又は播種性血管内凝固症候群(DIC)のある患者

投与に際しては、本剤の治療上の有益性と血栓塞栓性合併症のリスクを勘案すること。[11.1.2 参照]

<解説>

- 9.1.1 本剤に関連したアレルギー反応も報告されており、本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生されることから、ハムスター由来のたん白質が混入する可能性を考慮し、本剤の成分又はハムスターたん白質に対し過敏症の既往歴のある患者においては、過敏症発現の可能性が高いと考えられる。
- 9.1.2 本剤はヒト血漿由来血液凝固第Ⅸ因子製剤と同一ではないが、類似の構造を有しており、本剤に関連した過敏症も報告されていることから、一般的な留意事項として設定した。これらの患者では、過敏症発現の可能性が高まる恐れがあることから、慎重に本剤を投与すること。
- 9.1.3 海外の臨床試験及び市販後において得られた安全性に関する成績より、血液凝固第Ⅸ因子に対するインヒビターの産生は、アレルギー様徴候における危険因子であることが示唆されたこ

とから、血液凝固第IX因子に対するインヒビターがあらわれた患者に対する注意喚起を設定した。本剤の投与開始初期においては、アレルギー反応の徴候や症状を注意深く観察し、特に投与開始後の初期（約10～20実投与日）については、アレルギー反応に対する適切な処置が可能な医師のもとで投与すること。

- 9.1.4 国内外の臨床試験において「血栓形成」の報告はないが、初期の血液凝固第IX因子製剤であるプロトロンビン複合体濃縮製剤では血栓形成能が認められており、また、海外の市販後において本剤に関連した血栓症が報告されていることから、「血栓塞栓性合併症」のリスクが考えられる患者群への留意事項として設定した。「血栓塞栓性合併症」のリスクが考えられるこれらの患者においては、治療上の有益性と合併症のリスクを十分に勘案した上で、慎重に本剤を投与すること。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

投与に際しては、本剤の治療上の有益性と血栓塞栓性合併症のリスクを勘案すること。[11.1.2 参照]

<解説>

国内外の臨床試験において「血栓形成」の報告はないが、初期の血液凝固第IX因子製剤であるプロトロンビン複合体濃縮製剤では血栓形成能が認められており、また、海外の市販後において本剤に関連した血栓症が報告されていることから、「血栓塞栓性合併症」のリスクが考えられる肝機能障害患者への留意事項として設定した。「血栓塞栓性合併症」のリスクが考えられるこれらの患者においては、治療上の有益性と合併症のリスクを十分に勘案した上で、慎重に本剤を投与すること。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。

<解説>

本剤の動物における生殖発生毒性試験は実施していない。よって本剤による生殖能力への影響の有無や、妊婦に投与した場合の胎児への影響の有無は、明らかではない。よって妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

【参考】

概説のとおり、血友病はX連鎖劣性遺伝による先天性の凝固異常症であり、血友病を発症するのは、ほとんどが男性である。女性の場合は2本あるX染色体のうち1本に血友病の遺伝子をもっているとしても、通常は血友病の症状を示さない。このような女性を血友病の保因者という。

「厚生労働省委託事業 血液凝固異常症全国調査 平成19年度報告書」によると2007年5月31日時点における血友病B患者数915例中、女性患者数は7例であった。

「XII-2. (1) 妊婦に関する海外情報」の項を参照すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

<解説>

本剤の動物における乳汁移行試験は実施していない。よって本剤が乳汁中に移行するかは、明らかではない。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 新生児

投与に際しては、本剤の治療上の有益性と血栓塞栓性合併症のリスクを勘案すること。[11.1.2 参照]

<解説>

国内外の臨床試験において「血栓形成」の報告はないが、初期の血液凝固第IX因子製剤であるプロトロンビン複合体濃縮製剤では血栓形成能が認められており、また、海外の市販後において本剤に関連した血栓症が報告されていることから、「血栓塞栓性合併症」のリスクが考えられる新生児への留意事項として設定した。「血栓塞栓性合併症」のリスクが考えられるこれらの患者においては、治療上の有益性と合併症のリスクを十分に勘案した上で、慎重に本剤を投与すること。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

<解説>

高齢者において一般的に認められる生理機能の低下を考慮して設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

蕁麻疹、悪寒、血管浮腫、呼吸困難、血圧低下、頻脈等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔8.2、8.3、9.1.1-9.1.3 参照〕

11.1.2 血栓症（頻度不明）

〔9.1.4、9.3、9.7.1 参照〕

<解説>

11.1.1 海外の臨床試験及び市販後に本剤に関連したアレルギー反応の報告があったため、本項目を設定した。本剤投与後は患者の状態を十分に観察し、蕁麻疹、悪寒、血管浮腫、呼吸困難、血圧低下、頻脈等の症状が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、症状や重症度に応じて、適切な処置を行うこと。また、患者に対しては、家庭療法時等において、本剤投与後に下記のような症状が認められた場合には、直ちに医師に連絡するよう、あらかじめ、説明すること。

アレルギー反応の初期症状又は自覚症状：蕁麻疹、悪寒、潮紅、胸部絞扼感、呼吸困難、喘鳴、脱力感、低血圧、頻脈等

11.1.2 国内外の臨床試験では報告がないが、海外の市販後に本剤に関連した血栓症の報告があったため、本項目を設定した。本剤投与後は患者の状態を十分に観察し、血栓症発現を疑う症状が認められた場合には、本剤の投与を中止し、症状や重症度に応じて、適切な処置を行うこと。また、血栓塞栓性合併症のリスクを有する患者においては、副作用発現の可能性が高まる恐れがあることから、十分に注意すること。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	2%以上	1~2%未満	1%未満
眼			霧視
消化管	嘔気		嘔吐
投与部位	注射部位反応、 注射部位疼痛		
精神神経系	頭痛、浮動性めまい	味覚異常	振戦
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、 低酸素症、胸部不快感
皮膚	発疹、蕁麻疹		蜂巣炎
その他		潮紅	発熱、悪寒、静脈炎

<解説>

海外の臨床試験で認められた副作用を、その発現率別に一覧表にした。

◆副作用発現頻度一覧

国内及び海外の臨床試験において、本剤が投与された 213 例中に認められた本剤との関連性が否定できない有害事象（以下、副作用という）を次に示す。

国内及び海外臨床試験における副作用発現状況

安全性解析対象	国内臨床試験		海外臨床試験		合計	
	症例数	発現率 (%)	症例数	発現率 (%)	症例数	発現率 (%)
安全性解析対象	3		210		213	
副作用発現症例数 (件数)	0 (0)	0.0	43 (158)	20.5	43 (158)	20.2
副作用	副作用発現状況					
	症例数 (件数)			発現率 (%)		
血液・リンパ系障害	4 (4)			1.9		
第Ⅸ因子抑制	4 (4)			1.9		
眼障害	1 (1)			0.5		
霧視	1 (1)			0.5		
胃腸障害	6 (35)			2.8		
悪心	5 (34)			2.3		
嘔吐	1 (1)			0.5		
全身障害・投与局所様態	14 (32)			6.6		
注射部位反応	9 (17)			4.2		
注射部位疼痛	5 (11)			2.3		
発熱	2 (2)			0.9		
悪寒	1 (1)			0.5		
薬効欠如	1 (1)			0.5		
免疫障害	1 (1)			0.5		
過敏症	1 (1)			0.5		
感染症及び寄生虫症	1 (2)			0.5		
蜂巣炎	1 (1)			0.5		
静脈炎	1 (1)			0.5		
神経系障害	19 (45)			8.9		
頭痛	11 (16)			5.2		
浮動性めまい	7 (12)			3.3		
味覚異常	4 (15)			1.9		
傾眠	1 (1)			0.5		
振戦	1 (1)			0.5		
腎及び尿路障害	1 (1)			0.5		
腎梗塞	1 (1)			0.5		
呼吸器・胸郭及び縦隔障害	6 (16)			2.8		
咳嗽	2 (2)			0.9		
呼吸困難	2 (2)			0.9		
胸部不快感	1 (1)			0.5		
低酸素症	1 (11)			0.5		
皮膚及び皮下組織障害	12 (17)			5.6		
発疹 (斑状皮疹を含む)	7 (8)			3.3		
蕁麻疹	7 (8)			3.3		
紅斑	1 (1)			0.5		
血管障害	3 (4)			1.4		
潮紅	3 (4)			1.4		

(2009年10月 承認時社内集計)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製前に、本剤及び添付溶解液を室温に戻しておくこと。本剤は、添付溶解液（0.234%塩化ナトリウム液、5 mL）全量で溶解する。全量の溶解液をフィルター付バイアルアダプターでバイアルから抜き取ること。

14.1.2 他剤と同じチューブを使用しないこと。また、同じ容器で混合しないこと。

14.1.3 可塑剤として DEHP [di-(2-ethylhexyl) phthalate ; フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] を含むポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合、DEHP が製剤中に溶出するので、DEHP を含む輸液セット等の使用を避けること。

14.1.4 本剤は保存剤を含有していないので、溶解後 3 時間以内に使用すること。

14.1.5 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤投与においてチューブ又はシリンジ中に赤血球凝集が起きたとの報告がある。これに関連する有害事象の報告はない。赤血球凝集の可能性を最小限に抑えるため、シリンジに血液を入れないようにすること。チューブ又はシリンジに赤血球凝集が認められた場合には全て（チューブ、シリンジ及び本剤溶液）を廃棄し、新しい製品を用いて再投与すること。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 子供の手の届かないところに保管すること。

14.3.2 使用済みの医療機器等の処理については、主治医の指示に従うこと。

<解説>

14.1.1 添付の溶解液は、その全量を本剤のバイアルに注入し溶解すること。溶解後は全量の溶解液をフィルター付バイアルアダプターでバイアルから抜き取ること。

14.1.2 他剤との配合に関しては、該当する試験を行っていない。本剤の使用には、他剤と同じチューブを使用したり、同じ容器で混合したりしないこと。

14.1.3 ポリ塩化ビニルは素材が化学的に安定であること、また、柔軟性・耐久性等に優れていることなどから、医療の場で広く使用されているが、その特性である優れた柔軟性を保持するために、材質中に可塑剤が添加されており、この可塑剤としてフタル酸ジ-2-エチルヘキシル（以下 DEHP）が用いられている場合がある。DEHP は接触する溶媒中に溶出してくることが知られている。この DEHP の溶出は、医療用具においても確認され、齧歯類での精巣毒性及び生殖発生毒性が確認されていることから注意が必要と考えられている。

本剤に添加剤として加えられているポリソルベート 80 は、ポリ塩化ビニルから DEHP の溶出

を増加させることが知られていることから、DEHP が製剤中に溶出することを防ぐため、DEHP を含む輸液セット等の使用は避けること。

- 14.1.4 本剤は保存剤を含有していないため、溶解後は速やかに使用すること。

なお、溶解後に本剤を保存する場合は、室温で保存し3時間以内に使用すること。本剤の添付溶解液で溶解後の25℃での安定性については、溶解後から3時間まで安定であることを確認している。

- 14.1.5 細菌汚染の可能性があるため、使用後の残液は使用せず、主治医の指示に従い廃棄すること。

- 14.2.1 赤血球凝集は海外の市販後で、ごくまれに本剤がシリンジやチューブで血液に接触したときに起きることが報告された。その原因として、溶解液のイオン強度が関わっており、それを高めることにより赤血球凝集の発生を減らす可能性があることがわかったため、海外で溶解液を注射用蒸留水から0.234%塩化ナトリウム溶液に変更した。この製剤変更は、既に2007年3月に米国で、2007年7月に欧州で承認されており、現在、国内で発売されている製剤は溶解液を変更した新製剤である。

ただし、赤血球凝集の可能性を最小限に抑えるために、シリンジ内には血液を入れないように注意すること。また、チューブ又はシリンジに赤血球凝集が認められた場合には、調製済みの全て（チューブ、シリンジ及び本剤溶液）を廃棄し、新しい製品を用いて再投与すること。

- 14.3.1 一般的注意として設定した。本剤及び輸注セットは、子供の手の届かない場所で、清潔に保管すること。

- 14.3.2 使用済みの翼状針、バイアル、注射器等は医療廃棄物に該当する。各医療機器の廃棄の方法は、医療関係者よりその方法を指示した上で、適切に処理すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤による免疫寛容導入療法の安全性と有効性は確立されていない。なお、海外において、血液凝固第IX因子に対するインヒビターを有し、かつ血液凝固第IX因子に過敏症の既往のある血友病B患者では、血液凝固第IX因子製剤に伴う免疫寛容導入療法後に、ネフローゼ症候群を発現したとの報告がある⁷⁾。

15.1.2 海外において、中心静脈カテーテルにより、本剤を持続注入された患者では、血栓塞栓性事象が報告されている。また、重症の疾患のある新生児において、生命を脅かす上大静脈症候群が発現したとの報告もある⁸⁾。 [8.4 参照]

<解説>

15.1.1 本剤による免疫寛容導入療法の安全性と有効性は確立されていない。なお、海外において、血液凝固第IX因子に対するインヒビターを有し、かつ血液凝固第IX因子に過敏症の既往のある血友病B患者では、血液凝固第IX因子製剤に伴う免疫寛容導入療法後に、ネフローゼ症候群を発現したとの報告があることから、本項目を設定した⁷⁾。

15.1.2 重要な基本的注意の8.4で概説のとおり、本剤の持続注入に対する安全性と有効性は確立されていない。海外では、中心静脈カテーテルにより本剤を持続注入された患者において、血栓塞栓性事象が報告されており、また、重症の疾患のある新生児において、生命を脅かす上大静脈症候群が発現したとの報告もあることから、重要な基本的注意の情報を補完するために、本項目を設定した⁸⁾。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 赤血球凝集能 (*in vitro*)⁹⁾

健康成人男性 (n=12) から採血した血液を用い、ノナコグアルファ 55 IU/mL 及び 440 IU/mL を塩化ナトリウム溶液 (36、40 及び 44 mmol/L) に溶解したときの赤血球沈降速度を指標とした Westergren の変法により赤血球凝集能を検討した。

ノナコグアルファ 55 IU/mL 及び 440 IU/mL を 36、40 及び 44 mmol/L の塩化ナトリウム溶液に溶解したときの赤血球沈降速度は、55 IU/mL ではそれぞれ 1.6±0.7 mm/時間、1.4±0.5 mm/時間及び 1.3±0.5 mm/時間、440 IU/mL ではそれぞれ 1.4±0.5 mm/時間、1.1±0.5 mm/時間及び 0.8±0.4 mm/時間であり、生理食塩液 (154 mmol/L 塩化ナトリウム溶液) の 1.2±0.4 mm/時間と差はなく、赤血球凝集は認められなかった。

塩化ナトリウム溶液を用いたノナコグアルファの赤血球凝集能

ノナコグアルファ濃度 (IU/mL)	0	55			440		
塩化ナトリウム濃度 (mmol/L)	154	36	40	44	36	40	44
60 分間における赤沈値 (mm/時間)	1.2± 0.4	1.6± 0.7	1.4± 0.5	1.3± 0.5	1.4± 0.5	1.1± 0.5	0.8± 0.4

(平均値±標準偏差)

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験¹⁰⁾

動物種 (系統)	性及び数 (n)	投与経路	投与量	概略の致死量
マウス (ICR)	雄、n=20 (各群)	腹腔内	0、1、2、10、20、35 及び 50 IU/匹	50 IU/匹 [*]
マウス (CD-1)	雌雄、n=32 (各群: 1 群に 雌 n=16、雄 n=16)	腹腔内	0、100、500、1,000 及 び 2,500 IU/kg	500 IU/kg

※マウス体重を 20g としたとき 2,500 IU/kg に相当

(2) 反復投与毒性試験¹⁰⁾

動物種 (系統)	性及び数 (n)	投与経路	投与量及び投与期間	無毒性量
マウス (CD-1)	雌雄、n=32 (各群：1群に 雌 n=16、雄 n=16)	腹腔内	100、500、1,000 及び 2,500 IU/kg/日 7日間	100 IU/kg/日
ラット (SD)	雌雄、n=20 (各群：1群に 雌 n=10、雄 n=10)	静脈内	50、100 及び 200 IU/kg/日 1日1回：28日間	200 IU/kg/日
イヌ (ビーグル)	雌雄、n=6 (各群：1群に 雌 n=3、雄 n=3)	静脈内	50、100 及び 200 IU/kg/日 1日1回：14日間	200 IU/kg/日

(3) 遺伝毒性試験

1) 細菌を用いた復帰突然変異試験¹⁰⁾

ヒスチジン要求性の *Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及びトリプトファン要求性の *Escherichia coli* WP2uvrA 株を用い、Aroclor1254 で酵素誘導したラット肝臓の S9mix を添加した場合（代謝活性化法）と添加しない場合（直接法）のノナコグアルファの復帰突然変異誘発性について、ノナコグアルファ 23.8、59.4、119、178 及び 238 μ g/mL（6.26、15.7、31.3、47.0 及び 62.6 IU/mg に相当）の濃度で検討した結果、代謝活性化の有無にかかわらず復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。

2) ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験¹⁰⁾

ヒトリンパ球を用いて、Aroclor1254 で誘導したラット肝臓の S9mix の存在下（代謝活性化あり）及び非存在下（代謝活性化なし）におけるノナコグアルファの染色体構造異常誘発性について、9.96、24.9、49.8 及び 99.6 IU/mL の濃度で検討した結果、代謝活性化あり及びなしのすべての濃度において染色体異常を有する細胞数及び倍数体の増加はみられず、ノナコグアルファは、ヒトリンパ球において代謝活性の有無にかかわらず染色体異常及び倍数体誘発性は陰性であった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ベネフィクス静注用 500 生物由来製品、処方箋医薬品^(注)
ベネフィクス静注用 1000 生物由来製品、処方箋医薬品^(注)
ベネフィクス静注用 2000 生物由来製品、処方箋医薬品^(注)
ベネフィクス静注用 3000 生物由来製品、処方箋医薬品^(注)

(注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ノナコグアルファ（遺伝子組換え） 該当しない

2. 有効期間

有効期間：2年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有 ベネフィクスを使用される患者さんとそのご家族の方へ
「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体、乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子

7. 国際誕生年月日

1997年2月11日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ベネフィクス 静注用 500	2009年10月16日	22100AMX02270	2009年12月11日	2010年1月20日
ベネフィクス 静注用 1000		22100AMX02271		
ベネフィクス 静注用 2000		22100AMX02272		
ベネフィクス 静注用 3000	2013年9月2日	22500AMX01782	2013年11月29日	2013年12月9日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2023年12月6日

再 審 査 結 果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも

11. 再審査期間

10年：2009年10月16日～2019年10月15日（希少疾病用医薬品）（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ベネフィクス 静注用500	6343438D1026	6343438D1026	119716703	621971601
ベネフィクス 静注用1000	6343438D2022	6343438D2022	119717403	621971701
ベネフィクス 静注用2000	6343438D3029	6343438D3029	119718103	621971801
ベネフィクス 静注用3000	6343438D4025	6343438D4025	122736903	622273601

14. 保険給付上の注意

血友病治療においては、通常の保険医療に加え、自己負担部分が国や自治体が定めている「特定疾病療養費」及び「小児慢性特定疾患（20歳未満）」、「先天性血液凝固因子障害等治療研究事業（20歳以上）」の助成が受けられる。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Roberts HR, et al. : Hematol Oncol Clin North Am. 1993 ; 7 (6) : 1269-1280 [L70010001803]
(PMID : 8294316)
- 2) 社内資料：臨床成績のまとめ
(承認年月日：2009. 10. 16、CTD2. 7. 6. 1. 0-2. 7. 6. 4. 0) [L70010001807]
- 3) 社内資料：薬効薬理 [L70010001808]
- 4) 社内資料：薬物動態のまとめ
(承認年月日：2009. 10. 16、CTD2. 7. 2. 2. 1. 1、2. 7. 2. 3. 5. 4) [L70010001809]
- 5) Hua, B. et al. : Thromb Haemost. 2017; 117 (6) : 1052-1057 (PMID : 28331929) [L20170612119]
- 6) 社内資料：ラットにおける組織分布試験/ヒト血漿たん白との相互作用に関する検討 [L20161205001]
- 7) Ewenstein BM, et al. : Blood. 1997 ; 89 (3) : 1115-1116 (PMID : 9028348) [L70010001801]
- 8) Douvas MG, et al. : J Pediatr Hematol Oncol. 2004 ; 26 (4) : 258-263 [L70010001802]
(PMID : 15087956)
- 9) 社内資料：一般薬理 [L70010001810]
- 10) 社内資料：毒性試験 [L70010001811]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2022年4月現在、本剤が発売されている諸外国は以下の69カ国以上である。

アルゼンチン、アルバニア、アンゴラ、アゼルバイジャン、オーストラリア、バーレーン、ブルガリア、ベルギー、カナダ、チリ、中国、コロンビア、クロアチア、チェコ、デンマーク、エジプト、EU、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、グアテマラ、ホンジュラス、香港、アイスランド、イラク、インド、アイルランド、イスラエル、イタリア、ヨルダン、カザフスタン、韓国、クウェート、キルギス、レバノン、リーヒテンシュタイン、ルクセンブルグ、マレーシア、メキシコ、オランダ、ニュージーランド、ノルウェー、パナマ、ポーランド、ポルトガル、カタール、ルーマニア、サウジアラビア、セルビア、シンガポール、スロベニア、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、スイス、台湾、トリニダード・トバゴ、トルコ、ウクライナ、アラブ首長国連邦、イギリス、アメリカ合衆国

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国添付文書、オーストラリアの分類）

日本の添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

出典	内容
米国の添付文書 (2022年11月)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> There are no data with BeneFIX use in pregnant women to inform a drug-associated risk. Animal reproduction studies have not been conducted with BeneFIX. It is not known whether BeneFIX can affect reproductive capacity or cause fetal harm when given to pregnant women. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defect and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There is no information regarding the presence of BeneFIX in human milk, the effect on the breastfed infant, and the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for BeneFIX and any potential adverse effects on the breastfed child from BeneFIX or from the underlying maternal condition.</p>
オーストラリア の分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	<p>B2 (2019年7月)</p> <p><参考：分類の概要> <u>オーストラリアの分類：</u> B2 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.</p>

(2) 小児に関する海外情報

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国のSPCとは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

9.7.1 新生児

投与に際しては、本剤の治療上の有益性と血栓塞栓性合併症のリスクを勘案すること。[11.1.2 参照]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年11月)	8.4 Pediatric Use Safety, efficacy, and pharmacokinetics of BeneFIX have been evaluated in previously treated (PTP) and previously untreated pediatric patients (PUP). On average, lower recovery, shorter half-life and higher clearance (based on kg body weight) have been observed in children younger than 12 years old. Dose adjustment may be needed.
英国のSPC (2021年1月)	Paediatric population There is limited documentation of on-demand treatment and surgery in paediatric patients less than 6 years of age treated with BeneFIX. Mean dosage (\pm standard deviation) for prophylaxis was 63.7 (\pm 19.1) IU/kg at intervals of 3 to 7 days. In younger patients, shorter dosage intervals or higher doses may be necessary. FIX consumption for routine prophylaxis in 22 evaluable patients was 4607 (\pm 1849) IU/kg per year and 378 (\pm 152) IU/kg per month. Close monitoring of factor IX plasma activity should be performed as clinically indicated, as well as calculation of pharmacokinetic parameters such as recovery and half-life, in order to adjust doses as appropriate.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

- ・患者向け資料：ベネフィクスを使用される患者さんとそのご家族の方へ

<https://pfizer-hemophilia.jp/benefix.html>

- ・ベネフィクス製品情報

<https://www.pfizermedicalinformation.jp/%E3%83%99%E3%83%8D%E3%83%95%E3%82%A3%E3%82%AF%E3%82%B9%E9%9D%99%E6%B3%A8%E7%94%A8>

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション

0120-664-467

<https://www.pfizermedicalinformation.jp>

販売情報提供活動に関するご意見

0120-407-947

<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html>

製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

