

## 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Fc領域融合タンパク質製剤  
エフトレノナコグ アルファ（遺伝子組換え）

**オルプロリクス® 静注用 250**  
**オルプロリクス® 静注用 500**  
**オルプロリクス® 静注用 1000**  
**オルプロリクス® 静注用 2000**  
**オルプロリクス® 静注用 3000**  
**オルプロリクス® 静注用 4000**

ALPROLIX® Intravenous 250,500,1000,2000,3000,4000

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	1バイアル中 オルプロリクス®静注用 250： エフトレノナコグ アルファ（遺伝子組換え）250国際単位含有 オルプロリクス®静注用 500： エフトレノナコグ アルファ（遺伝子組換え）500国際単位含有 オルプロリクス®静注用1000： エフトレノナコグ アルファ（遺伝子組換え）1000国際単位含有 オルプロリクス®静注用2000： エフトレノナコグ アルファ（遺伝子組換え）2000国際単位含有 オルプロリクス®静注用3000： エフトレノナコグ アルファ（遺伝子組換え）3000国際単位含有 オルプロリクス®静注用4000： エフトレノナコグ アルファ（遺伝子組換え）4000国際単位含有
一般名	和名：エフトレノナコグ アルファ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Eftrenonacog 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	製造販売承認年月日： 2014年7月4日（250国際単位、500国際単位、1000国際単位、 2000国際単位、3000国際単位） 2018年3月15日（4000国際単位） 薬価基準収載年月日： 2014年9月2日（500国際単位、1000国際単位、2000国際単位、 3000国際単位） 2015年5月29日（250国際単位） 2018年5月30日（4000国際単位） 販売開始年月日： 2014年9月9日（500国際単位、1000国際単位、2000国際単位、 3000国際単位） 2015年7月27日（250国際単位） 2018年5月30日（4000国際単位）
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 医薬品関連：くすり相談室（平日9:00～17:00） TEL:0120-109-905 医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR <a href="https://e-mr.sanofi.co.jp/">https://e-mr.sanofi.co.jp/</a>

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(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て、「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. 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…………… 2
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
  - (1) 承認条件…………… 2
  - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 2
6. RMPの概要…………… 3

## II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 4
  - (1) 和名…………… 4
  - (2) 洋名…………… 4
  - (3) 名称の由来…………… 4
2. 一般名…………… 4
  - (1) 和名 (命名法)…………… 4
  - (2) 洋名 (命名法)…………… 4
  - (3) ステム (stem)…………… 4
3. 構造式又は示性式…………… 5
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…………… 6

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 7
  - (1) 外観・性状…………… 7
  - (2) 溶解性…………… 7
  - (3) 吸湿性…………… 7
  - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 7
  - (5) 酸塩基解離定数…………… 7
  - (6) 分配係数…………… 7
  - (7) その他の主な示性値…………… 7
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 8

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 9
  - (1) 剤形の区別…………… 9
  - (2) 製剤の外観及び性状…………… 9
  - (3) 識別コード…………… 9
  - (4) 製剤の物性…………… 9
  - (5) その他…………… 9
2. 製剤の組成…………… 9
  - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 9
  - (2) 電解質等の濃度…………… 10
  - (3) 熱量…………… 10
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 10
4. 力価…………… 10
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 10
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 11

7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 12
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)…………… 15
9. 溶出性…………… 15
10. 容器・包装…………… 15
  - (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…………… 15
  - (2) 包装…………… 15
  - (3) 予備容量…………… 15
  - (4) 容器の材質…………… 16
11. 別途提供される資材類…………… 16
12. その他…………… 16

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 17
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 17
3. 用法及び用量…………… 17
  - (1) 用法及び用量の解説…………… 17
  - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 17
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 18
5. 臨床成績…………… 19
  - (1) 臨床データパッケージ…………… 19
  - (2) 臨床薬理試験…………… 20
  - (3) 用量反応探索試験…………… 21
  - (4) 検証的試験…………… 21
    - 1) 有効性検証試験…………… 21
    - 2) 安全性試験…………… 21
  - (5) 患者・病態別試験…………… 26
  - (6) 治療的使用…………… 26
    - 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…………… 26
    - 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…………… 28
  - (7) その他…………… 28

## 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…………… 29
2. 薬理作用…………… 29
  - (1) 作用部位・作用機序…………… 29
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 30
  - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 34

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 35
  - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 35
  - (2) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 35
  - (3) 中毒域…………… 38
  - (4) 食事・併用薬の影響…………… 38
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 39
  - (1) 解析方法…………… 39

(2) 吸収速度定数	39
(3) 消失速度定数	39
(4) クリアランス	39
(5) 分布容積	39
(6) その他	39
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	39
(1) 解析方法	39
(2) パラメータ変動要因	39
4. 吸収	40
5. 分布	40
(1) 血液-脳関門通過性	40
(2) 血液-胎盤関門通過性	40
(3) 乳汁への移行性	40
(4) 髄液への移行性	40
(5) その他の組織への移行性	40
(6) 血漿蛋白結合率	40
6. 代謝	41
(1) 代謝部位及び代謝経路	41
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	41
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	41
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	41
7. 排泄	41
8. トランスポーターに関する情報	41
9. 透析等による除去率	41
10. 特定の背景を有する患者	41
11. その他	42

## 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	43
2. 禁忌内容とその理由	43
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	43
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	43
5. 重要な基本的注意とその理由	43
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	44
(1) 合併症・既往歴等のある患者	44
(2) 腎機能障害患者	45
(3) 肝機能障害患者	45
(4) 生殖能を有する者	45
(5) 妊婦	45
(6) 授乳婦	46
(7) 小児等	46
(8) 高齢者	46
7. 相互作用	47
(1) 併用禁忌とその理由	47
(2) 併用注意とその理由	47
8. 副作用	47
(1) 重大な副作用と初期症状	47
(2) その他の副作用	48
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	49
10. 過量投与	49

11. 適用上の注意	49
12. その他の注意	51
(1) 臨床使用に基づく情報	51
(2) 非臨床試験に基づく情報	51

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	52
(1) 薬効薬理試験	52
(2) 安全性薬理試験	52
(3) その他の薬理試験	52
2. 毒性試験	52
(1) 単回投与毒性試験	52
(2) 反復投与毒性試験	52
(3) 遺伝毒性試験	52
(4) がん原性試験	52
(5) 生殖発生毒性試験	53
(6) 局所刺激性試験	53
(7) その他の特殊毒性	53

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	54
2. 有効期間	54
3. 包装状態での貯法	54
4. 取扱い上の注意	54
5. 患者向け資材	54
6. 同一成分・同効薬	54
7. 国際誕生年月日	54
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	55
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	55
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	55
11. 再審査期間	55
12. 投薬期間制限に関する情報	55
13. 各種コード	56
14. 保険給付上の注意	56

## XI. 文献

1. 引用文献	57
2. その他の参考文献	57

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	58
2. 海外における臨床支援情報	60

## 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	62
(1) 粉碎	62
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	62
2. その他の関連資料	62

## 略語表

略語	英語	略語内容（日本語）
aPTT	activated partial thromboplastin time	血漿凝固活性
AUC <sub>inf</sub>	AUC from zero to infinity	血漿中濃度時間曲線下面積
CL		クリアランス
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FIX	factor IX	血液凝固第 IX 因子
FIXa	Activated factor IX	活性化第 IX 因子
FVII	Factor VII	活性化第 VII 因子
FVIIIa	Activated factor VIII	活性化第 VIII 因子
FX	factor X	第 X 因子
FXa	activated factor X	活性化第 X 因子
FXIa	activated factor XI	XI 因子
FcRn	neonatal Fc receptor	Fc 受容体
FIX	coagulation factor IX	血液凝固第 IX 因子
FIXa	activated FIX	活性化 FIX
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品局
HBsAg	hepatitis B virus antigen	B 型肝炎表面抗原
HCV	hepatitis C	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
INR	International Normalized Ratio	国際標準比
IgG1	G1 human immunoglobulin G1	ヒト免疫グロブリン G1
IU	International Unit	国際単位
MRT	Mean Residence Time	平均滞留時間
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
QoL	quality of life	生活の質
rFIX	Recombinant coagulation factor IX	遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子
TF	Tissue Factor	組織因子
Time 1%	model-predicted time after dose when FIX activity has declined to 1 IU/dL above baseline	投与から FIX 活性がベースライン+1 IU/dL に低下するまでの予測時間
Time3%	model-predicted time after dose when FIX activity has declined to 3 IU/dL above baseline	投与から FIX 活性がベースライン+3 IU/dL に低下するまでの予測時間
WBCT	whole blood clotting time	全血凝固活性〔全血凝固時間〕
WFH	World Federation of Hemophilia	世界血友病連盟

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

血友病 B（先天性血液凝固第 IX 因子欠乏症）は、第 IX 因子の量的又は質的な欠乏を特徴とする X 染色体連鎖劣性遺伝性の凝固異常であり、主に男性に発症する。血友病 A 及び B は全世界で 46 万人が罹患していると推定され、このうち血友病 B は約 20% を占めている<sup>1)</sup>。発展途上国の血友病患者の大半（約 75%）は未診断および十分な治療を受けていないとされており、世界血友病連盟（WFH）に報告されている血友病 B 患者は約 29,700 人である<sup>1),2)</sup>。国内では平成 29 年度の血液凝固異常症全国調査により、1,129 人（男性：1,111 人、女性：18 人）の血友病 B 患者が確認されている。健康成人では通常、第 IX 因子活性の範囲は 50～150% とされており、日本血栓止血学会が発行している「インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン」では、血友病患者の重症度を 1% 未満が重症、1～5% 未満が中等症、5% 以上が軽症に分類している。

血友病は重篤かつ生命を脅かす疾患である。重症血友病患者の場合、軟部組織や関節の自然出血又は外傷性出血が頻繁に再発し、関節障害、筋拘縮及び重度の身体障害を引き起こすほか、関節腫脹、関節痛、筋痛、粘膜出血及び胃腸出血などの症状が認められ、身体的並びに心理社会的な健康状態、生活の質（QOL）に対して著しい影響を与えることが報告されている<sup>3),4)</sup>。

現在、血友病 B に対する確立された根治的治療法（遺伝子治療など）は存在せず、第 IX 因子製剤による補充療法（定期的な投与、急性出血の補充療法、周術期の補充療法）が標準的治療法とされている。その中でも第 IX 因子製剤の定期的な投与は、長期的な転帰を改善する治療法として知られているため、より投与回数を減少した第 IX 因子製剤が望まれることから、長時間作用の第 IX 因子製剤であるオルプロリクスが開発された。

オルプロリクスはヒト遺伝子組換え第 IX 因子とヒト免疫グロブリン G1（IgG1）の Fc 領域が融合した構造をもち、IgG1 の Fc 領域は neonatal Fc 受容体（FcRn）との作用を介してリソソーム分解を受けずに循環血液中に再循環されることで、血漿中消失半減期の延長に寄与している。

血友病 B 患者を対象としたオルプロリクスの臨床開発計画は日米欧の規制当局<sup>\*1</sup>からの助言などによって立案され、米国及び香港で第 I/IIa 相臨床試験が実施され、その後、日本を含む 17 カ国で第 III 相臨床試験が実施された。これら 2 つの臨床試験でオルプロリクスの薬物動態に加え、有効性及び安全性が評価され、本邦ではバイオジェン・ジャパン株式会社（現サノフィ株式会社）が 2014 年 7 月に、「血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。なお海外では、Biogen, Inc. が 2014 年 3 月に希少疾病用医薬品として「ALPROLIX®」の FDA の承認を取得した。また欧州では 2007 年 6 月に、希少疾病用医薬品の指定を受けている。

なお、2023 年 6 月に、「血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」について、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 号イからハマまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しないと再審査結果を得た。

※1：米食品医薬品局（FDA）、欧州連合（EU）のヒト用医薬品委員会（CHMP）、日本の医薬品医療機器総合機構（PMDA）

## 2. 製品の治療学的特性

(1) 生体内の Neonatal Fc 受容体との結合による再循環システムを活用することで、血漿中消失半減期は 82.1 時間を示した。（p.29、36）

# I. 概要に関する項目

- (2) オルプロリクスは急性出血の補充療法として有効であり、90.4%が単回投与で止血可能であった。(p.25)
- (3) オルプロリクスは週1回又は投与間隔を個別化した定期的な投与において有効であり、出血時補充療法と比較して、83~87%の年間出血回数の減少が認められた。(p.23)
- (4) 週1回(開始用量 50 IU/kg)又は10日間隔(開始用量 100 IU/kg)の定期的な投与が可能であった。(p.24)
- (5) 国際共同第III相臨床試験において、安全性評価対象例119例(日本人6例を含む)中10例(8.4%)に副作用が認められた〔承認時〕。(p.48)
- (6) オルプロリクスは治療歴のある患者(実投与日数が100日以上)の遺伝子組換え又は血漿由来第IX因子製剤投与歴がある)において、インヒビターの発生が認められなかった。(p.24)
- (7) 重度のアレルギー反応又は血栓塞栓性事象の発現はみられなかった。(p.24)

## 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 長時間作用の遺伝子組換え血液凝固第IX因子製剤である。(p.5)
- (2) 溶解操作が簡便である。(p.12)

## 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料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	無
最適使用推進ガイドライン	無	無
保険適用上の留意事項通知	無	無

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

該当しない

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

# I. 概要に関する項目

## 6. RMPの概要

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で確認してください。

### 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1 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】
中和抗体（インヒビター）の発生	血栓塞栓症	該当なし
ショック、アナフィラキシー		
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

#### ↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
国内外の副作用、文献・学会情報及び外国措置報告の評価及び報告
追加の医薬品安全性監視活動
使用成績調査
製造販売後臨床試験
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

#### ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
添付文書の作成及び改訂
患者向医薬品ガイドの作成及び改訂
追加のリスク最小化活動
該当なし

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

オルプロリクス®静注用 250  
オルプロリクス®静注用 500  
オルプロリクス®静注用 1000  
オルプロリクス®静注用 2000  
オルプロリクス®静注用 3000  
オルプロリクス®静注用 4000

#### (2) 洋名

ALPROLIX® Intravenous 250  
ALPROLIX® Intravenous 500  
ALPROLIX® Intravenous 1000  
ALPROLIX® Intravenous 2000  
ALPROLIX® Intravenous 3000  
ALPROLIX® Intravenous 4000

#### (3) 名称の由来

全て (All) の血友病B患者さんに対し、延長する (prolong) + 第 IX 因子 (ix) という願いを込めてオルプロリクス (Alprolix) と命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

エフトレノナコグ アルファ (遺伝子組換え) (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

Eftrenonacog Alfa (Genetical Recombination) (JAN)  
eftrenonacog alfa (INN)

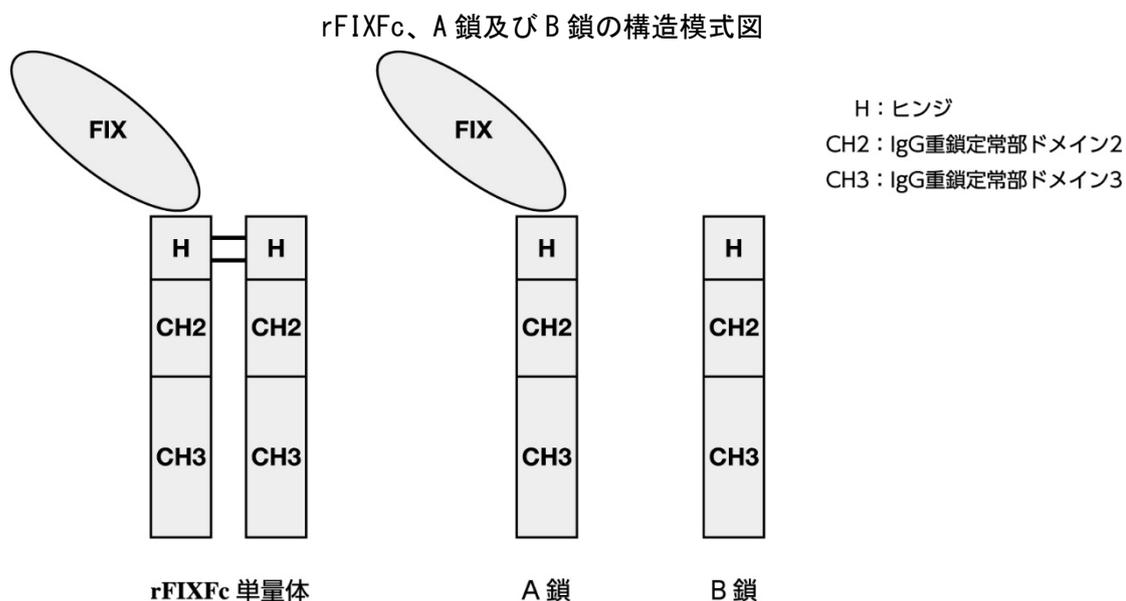
#### (3) ステム (stem)

血液凝固因子 : -cog

## II. 名称に関する項目

### 3. 構造式又は示性式

ヒト血液凝固第 IX 因子単量体にリンカー配列を介さずヒト IgG1 の Fc 領域（ヒンジ、CH2 及び CH3 領域）二量体を融合させた遺伝子組換え融合型タンパク質であり、HEK293 細胞から産生される。642 個のアミノ酸残基からなる A 鎖（FIXFc-sc）及び 227 個のアミノ酸残基からなる B 鎖（Fc-sc）で構成される糖タンパク質（分子量：約 109,000）である。



### 4. 分子式及び分子量

分子量：約 98kDa（アミノ酸配列に基づく、翻訳後修飾を含まない理論分子量）

約 100kDa（非還元型 SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法による見かけの分子量）

### 5. 化学名（命名法）又は本質

和名：エフトレノナコグ アルファは、遺伝子組換え Fc-ヒト血液凝固第 IX 因子(FIX)融合糖タンパク質(分子量：約 109,000)であり、642 個のアミノ酸残基からなる A 鎖、及び 227 個のアミノ酸残基からなる B 鎖で構成される。A 鎖の 1～415 番目は FIX に相当し、A 鎖の 416～642 番目のアミノ酸及び B 鎖はヒト IgG1 の Fc ドメインに相当する。エフトレノナコグ アルファは、ヒト胎児由来腎細胞株により産生される。（JAN）

洋名：Eftrenonacog Alfa is a recombinant Fc-human blood coagulation factor IX (FIX) fusion glycoprotein (molecular weight: ca. 109,000) composed of an A-chain consisting of 642 amino acid residues and a B-chain consisting of 227 amino acid residues. Amino acids at positions 1-415 of the A-chain correspond to FIX, and amino acids at positions 416-642 of the A-chain and the B-chain correspond to Fc domain of human IgG1. Eftrenonacog Alfa is produced in a human embryonic kidney cell line. (JAN)

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

一般的名称：

(日本名) 遺伝子組換えヒト血液凝固第 IX 因子 Fc 融合タンパク質 (rFIXFc)

(英名) recombinant human coagulation Factor IX-Fc fusion protein 又は Coagulation Factor IX (Long-Acting, Recombinant Fc Fusion Protein)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は無色～微黄褐色を呈する、澄明～微乳白色の液

(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

該当資料なし

(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

等電点：6.19（理論的等電点）

pH：6.2～7.2

タンパク質濃度（屈折率）：65～85mg/mL

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

エフトレノナコグ アルファの安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	-70±10℃	①ポリプロピレン製スクリュウキャップ付ポリプロピレン製容器 / ②Teflon®製スクリュウキャップ付Teflon®製容器	60カ月間	①②ともに変化なし
中間的保存試験	-20±5℃		6カ月間	①②ともに変化なし
加速試験	5±3℃		3カ月間	①②ともに変化なし

試験項目：性状、pH、純度試験、タンパク質濃度、凝固活性、FcRn結合

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### 確認試験法

(1) 血液凝固活性（比色法）

規格：凝固活性の規格に適合する（比活性が 55 国際単位/mg 以上）。

(2) 還元型 SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法

規格：rFIXFc のバンドを認め、標準物質と一致する。

(3) 非還元型 SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法

規格：rFIXFc のバンドを認め、標準物質と一致する。

##### 定量法

該当資料なし

## 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粉末製剤）

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	オルプロリクス®静注用					
	250	500	1000	2000	3000	4000
有効成分 (1バイアル中)	エフトレノナコグ アルファ（遺伝子組換え）					
	250国際単位	500国際単位	1000国際単位	2000国際単位	3000国際単位	4000国際単位
直接の容器	薬剤：10mLのガラス製バイアル 添付溶解液：プレフィルドシリンジ					
色・性状	本剤は白色～灰白色の塊又は粉末である（凍結乾燥製剤）。添付溶解液を加えて溶解するとき無色～微黄褐色を呈する、澄明～微乳白色の液となる。					

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH：6.5～7.5（添付溶解液で溶解時）

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：0.9～1.2（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

販売名	オルプロリクス®静注用					
	250	500	1000	2000	3000	4000
有効成分（1バイアル中）						
エフトレノナコグ アルファ（遺伝子組換え）	250国際単位	500国際単位	1000国際単位	2000国際単位	3000国際単位	4000国際単位
添加剤（1バイアル中）						
L-ヒスチジン	19.4mg	19.4mg	19.4mg	19.4mg	19.4mg	19.4mg
D-マンニトール	119mg	119mg	119mg	119mg	119mg	119mg
精製白糖	59.5mg	59.5mg	59.5mg	59.5mg	59.5mg	59.5mg
ポリソルベート20	0.5mg	0.5mg	0.5mg	0.5mg	0.5mg	0.5mg

本剤は製造工程（培養工程）において、ヒト胎児由来腎細胞株を使用している。

## IV. 製剤に関する項目

### (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

1 シリンジ 5mL 中に塩化ナトリウム 16.3mg (0.325%) を含有する。

## 4. 力価

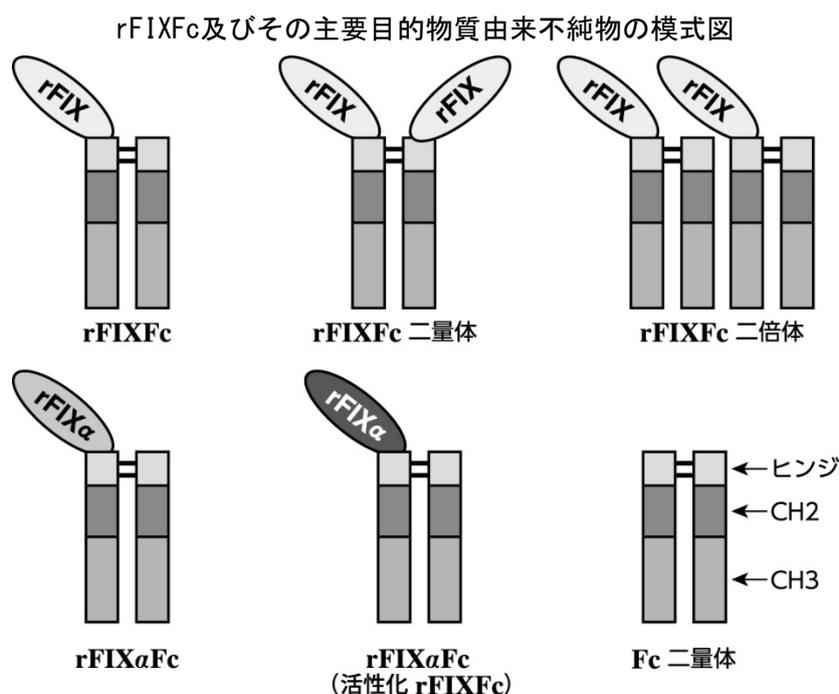
血液凝固第 IX 因子としての凝固活性 (国際単位) で表示される。

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤化工程において、新たに不純物は生成しないが、原薬に存在する又は存在する可能性のある不純物は以下の通りである。

### (1) 目的物質由来不純物

ヒト遺伝子組換え Fc 領域融合第 IX 因子 (rFIXFc) 二量体及び二倍体を含む高分子量不純物、低分子量産物断片、活性化 rFIXFc、プロペプチド及び酸化物など



## IV. 製剤に関する項目

### (2) 製造工程由来不純物

HEK293 宿主細胞由来タンパク質 (HCP)、宿主細胞由来 DNA、プロテイン A カラム浸出物、カルシウム、プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシントタイプ 5 (PC5)、インスリン、ビタミン K<sub>3</sub>、消泡剤 [Antifoam C: オクタメチルシクロテトラシロキサン (OMCTS)]、プルロニック F68、トリトン X-100、デキストラン硫酸及び酵母 HCP など

### (3) 混入物質

エンドトキシン及びバイオーバーデン

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

オルプロリクス®静注用 250、500、1000、2000、3000 及び 4000 の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	5±3℃	ガラス製バイアル/灰色クロロブチルゴム栓及びフリップオフ付アルミニウムキャップ	48ヵ月間	変化なし
中間的保存試験	30±2℃/75±5%RH 又は 25±2℃/60±5%RH		12ヵ月間	変化なし
加速試験	40±2℃/75±5%RH		6ヵ月間	変化なし
保存後安定性試験	(5±3℃、18ヵ月間保存後) 30±2℃/75±5%RH		6ヵ月間	変化なし
温度サイクリング試験※1	-20±5℃ 3日、室温2時間、40±2℃/75±5%RH 3日、室温2時間を3回繰り返す		-20±5℃ : 9日間、 40±2℃/75±5%RH : 9日間	二量体/二倍体が0.6%変化した
光安定性試験※1	白色蛍光ランプ120ワルクス・時以上及び近紫外蛍光ランプ200ワット・時/m <sup>2</sup> 以上25±2℃/ambient RH	同上 (無包装)	約5日間、白色蛍光ランプ (10,800Lux) 1日間、近紫外蛍光ランプ (8.5ワット/m <sup>2</sup> )	単量体 (%)、主バンド (%)、凝固活性及び比活性が低下し、二量体/二倍体及び高分子量不純物が増加した
		同上 (包装)	約6日間、白色蛍光ランプ (10,800Lux) 2日間、近紫外蛍光ランプ (8.5ワット/m <sup>2</sup> )	変化なし

試験項目：性状 (凍結乾燥剤、再溶解後製剤)、再溶解時間、水分、pH、タンパク質濃度、サイズ排除カラムクロマトグラフィー (SEC)、非還元型SDS-PAGE、還元型SDS-PAGE、エンドトキシン※2~4、容器施栓系の完全性※2,5、不溶性微粒子※6、力価 (凝固活性、aPTT)、FcRn結合※3,4,7、活性化FIXFc (aFIXFc)

※1：オルプロリクス®静注用250及び3000のみ実施

※2：加速試験を除く

※3：温度サイクリング試験を除く

※4：光安定性試験を除く

※5：光安定性試験 (無包装) を除く

※6：光安定性試験 (包装) を除く

※7：保存後安定性試験を除く

## IV. 製剤に関する項目

添付溶解液（0.325%塩化ナトリウム溶液）の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	5±3℃	5mLガラス製 シリンジ(横倒し)	60ヵ月間	60ヵ月まで変化なし
中間的保存試験	30±2℃/75±5%RH 又は 25±2℃/60±5%RH		60ヵ月間	60ヵ月まで変化なし (試験継続中)
加速試験	40±2℃/75±5%RH		12ヵ月間	変化なし

試験項目：性状、pH、浸透圧、不溶性微粒子、エンドトキシン、無菌試験

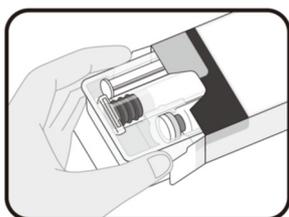
## 7. 調製法及び溶解後の安定性

本剤を調製するには、以下の手順に従って行う。

### 【溶解操作方法】

・この薬を下図の要領で準備し、ゆっくりと静脈内に注射します。

#### 1. 製剤バイアルの準備



- 1** 紙箱を開封し、プラスチックトレイを引き出しす

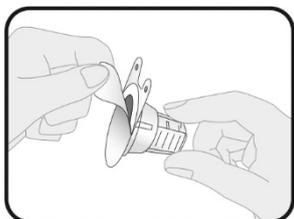
冷蔵庫で保存していた場合、室温に戻してください。



- 2** 製剤バイアルのキャップを外し、ゴム栓をアルコール綿で消毒する

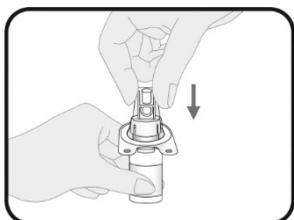
消毒後は、ゴム栓に触らないでください。

#### 2. バイアルアダプターを取り付ける



- 3** バイアルアダプターを準備する

トレイのラベルを剥がします。その際バイアルアダプターの針には触れないようにしてください。

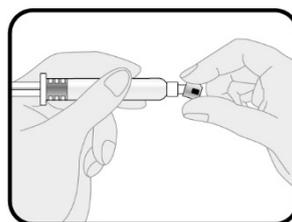
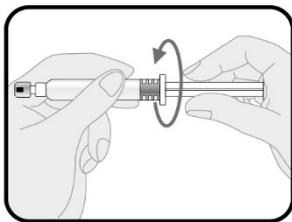


- 4** バイアルアダプターを製剤バイアルに取り付ける

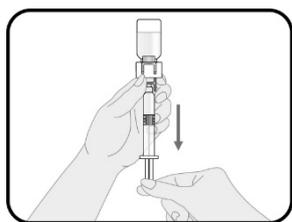
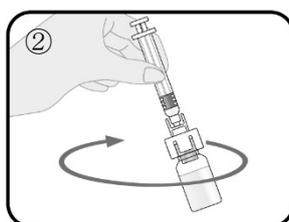
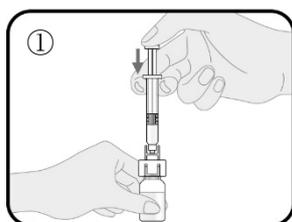
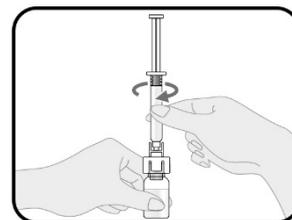
トレイにいれたままアダプターを製剤バイアルにしっかりと差し込み取り付けてください。

## IV. 製剤に関する項目

### 3. 注射筒にプランジャーロッドを取り付ける



### 4. オルプロリクス静注用の溶解



### 5 プランジャーロッドを注射筒に取り付ける

注射筒のゴム栓に、プランジャーロッドを時計回りに回してしっかり取り付ける。  
プランジャーロッドが少し重たくなるまで回すのが目安。

### 6 注射筒のキャップを取り外す

注射筒の先端のキャップを折って、取り外す。

### 7 注射筒とバイアルアダプターを接続する

注射筒の先端をバイアルアダプターに差し込み、時計回りに回しながら接続する。

### 8 溶解液を製剤バイアルに入れ、薬を溶解する

① プランジャーロッドをゆっくり押しながら、溶解液をすべて製剤バイアルに移す。

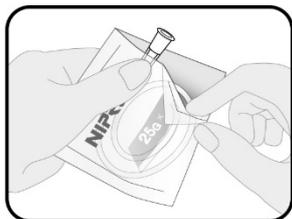
② 製剤バイアルをゆっくりと円を描くように 1~2 分間回し、薬を完全に溶解する。

### 9 製剤バイアル内の薬液を注射筒に移行する

製剤が完全に溶解したらバイアルを逆さにし、プランジャーロッドをゆっくり引いて、バイアル内の薬液を完全に注射筒に移行する。  
プランジャーロッドを引きはじめたら、途中で薬液を製剤バイアル内に戻さないでください。

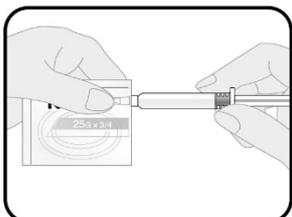
## IV. 製剤に関する項目

### 5. 注射筒に翼付針を取り付ける



#### 10 翼付針を取り出す

翼付針の接続部分を切り口側によせ、袋を開けて接続部分を取り出す。



#### 11 翼付針と注射筒を接続する

注射筒を反時計回りに回し、バイアルアダプターから取り外す。注射筒に翼付針を取り付ける。

### 6. 薬液の注射

以上で注射の準備ができました。

- ・主治医から指示された方法で注射してください。
- ・数分かけて、ゆっくりと注入してください。

### 7. 廃棄

- ・使用後は、医療機関の指示に従い危険のないように廃棄してください。

なお、溶解した薬液は室温（30℃まで）で6時間保存することができる。

〔「VIII. -11. 適用上の注意」の項参照〕

#### 溶解後の安定性

本剤の添付溶解液（0.325%塩化ナトリウム溶液）5mLで溶解後、25±2℃/60±5%RH（遮光せず）で保存したとき、溶解後24時間まで変化はみられなかった。

#### 使用時（再溶解後）安定性試験（オルプロリクス®静注用1000）

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験 (5±3℃、12ヵ月間保存) 後に溶解	ガラス製バイアル／灰色クロロブチルゴム栓及びフリップオフ付アルミニウムキャップ	溶解後24時間	出荷時の試験結果と変化なし
中間的保存試験 (30±2℃/75±5%RH、 12ヵ月間保存)後に溶解			

試験項目：溶状（再溶解後）、pH、タンパク質濃度、SEC、非還元型SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法、還元型SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法、力価（凝固活性、aPTT）、aFIXFc

## IV. 製剤に関する項目

### 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

該当資料なし

### 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

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照  
また、4種類の力価の違いを表すために4色のフリップオフキャップを用いている。

販売名	フリップオフキャップの色
オルプロリクス®静注用250	黄
オルプロリクス®静注用500	ロイヤルブルー
オルプロリクス®静注用1000	緑
オルプロリクス®静注用2000	赤
オルプロリクス®静注用3000	ダークグレイ
オルプロリクス®静注用4000	オレンジ

#### (2) 包装

250 国際単位×1 バイアル

[プレフィルドシリンジ（0.325%塩化ナトリウム溶液 5mL）×1 シリンジ付き]

500 国際単位×1 バイアル

[プレフィルドシリンジ（0.325%塩化ナトリウム溶液 5mL）×1 シリンジ付き]

1000 国際単位×1 バイアル

[プレフィルドシリンジ（0.325%塩化ナトリウム溶液 5mL）×1 シリンジ付き]

2000 国際単位×1 バイアル

[プレフィルドシリンジ（0.325%塩化ナトリウム溶液 5mL）×1 シリンジ付き]

3000 国際単位×1 バイアル

[プレフィルドシリンジ（0.325%塩化ナトリウム溶液 5mL）×1 シリンジ付き]

4000 国際単位×1 バイアル

[プレフィルドシリンジ（0.325%塩化ナトリウム溶液 5mL）×1 シリンジ付き]

#### (3) 予備容量

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

---

### (4) 容器の材質

	容器	材質
本剤	バイアル	ホウケイ酸ガラス
	ゴム栓	クロロブチルゴム
	フリップオフキャップ	アルミニウム及びポリプロピレン
添付溶解液	注射筒	ホウケイ酸ガラス
	ゴム栓	ブロモブチルゴム
	チップキャップ	ブロモブチルゴム
	ルアーロック	ポリカーボネート
	開封防止付キャップ	ポリプロピレン

### 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

血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制

### 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

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、数分かけて緩徐に静脈内に注射する。

通常、1回体重1kg 当たり50国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。

定期的に投与する場合、通常、体重1kg 当たり50国際単位を週1回投与、又は100国際単位を10日に1回投与から開始する。

以降の投与量及び投与間隔は患者の状態に応じて適宜調節するが、1回の投与量は体重1kg 当たり100国際単位を超えないこと。

(解説)

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、数分かけて緩徐な投与を促す輸注速度を記載した。

本剤は、他の血液凝固第 IX 因子製剤に比べて半減期が長いことが示されている。定期的に投与する場合には、本剤の用法・用量における初回用量は国際共同臨床試験の結果に基づき設定したが、本剤を含む血液凝固第 IX 因子製剤では、薬物動態における個人差が存在することが認められていることから、個々の患者に応じた用量調節、並びに投与期間の決定を行うよう一般的な注意として設定した。

また定期的に投与していた場合で投与日以外に出血が起こったときは、通常の止血治療を行い、投与量及び投与日は変更することなく続ける必要がある。投与日に出血した場合には、通常の用量もしくはそれ以上の用量を投与し、出血が重度だった場合、通常の用量よりも増量するなど、適切な投与を行うよう指導すること。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

上記の解説参照

## V. 治療に関する項目

### 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 体重1kg 当たり1国際単位の本剤を投与することにより、循環血漿中の血液凝固第IX因子レベルが1% (1国際単位/dL) 上昇することが見込まれる。個々の患者における薬物動態（消失半減期、上昇値等）及び本剤に対する臨床効果は異なるため、必要量は以下の計算式に基づいて算出すること。

$$\text{必要量 (国際単位)} = \text{体重 (kg)} \times \frac{\text{血液凝固第IX因子の目標上昇値 (\%又は国際単位/dL)}}{\text{血液凝固第IX因子の上昇値の逆数}} \times [ (\text{国際単位/kg}) / (\text{国際単位/dL}) ]$$

7.2 急性出血時又は周術期に使用する場合は、血液凝固第IX因子活性の測定を行うなど患者の状態を観察し、下表を参考に投与量及び投与間隔を調節すること。また、国内外の最新のガイドラインも参照すること。[8.3、12. 参照]

#### 急性出血時における投与量及び投与間隔の目安<sup>5), 6), 7)</sup>

[16.1.1、16.1.2 参照]

出血の程度	必要な血液凝固第IX因子レベル(%又は国際単位/dL)	投与量(国際単位/kg)及び投与頻度(時間)
軽度及び中等度 例：関節出血、神経血管障害を伴わない表在筋出血(腸腰筋除く)、深い裂傷及び腎出血、表在性軟組織出血、粘膜出血	30～60	30～60国際単位/kg 出血所見が認められる場合、48時間毎に追加投与すること。
重度 例：生命を脅かす出血	80～100	100国際単位/kg 追加投与に関しては、周術期における投与量及び投与方法の目安を参照すること

#### 周術期における投与量及び投与間隔の目安<sup>5), 6), 7)</sup>

[16.1.1、16.1.2 参照]

手術の種類	必要な初回血液凝固第IX因子レベル(%又は国際単位/dL)	投与量(国際単位/kg)及び投与頻度(時間)
小手術 (合併症のない抜歯を含む)	50～80	50～80国際単位/kg 通常、単回投与で十分であるが、必要に応じ、24-48時間後に追加投与を行う。
大手術 (腹腔内手術、人工関節置換術を含む)	初回：60～100 1～3日目： 維持レベル40～60 4～6日目： 維持レベル30～50 7～14日目： 維持レベル20～40	100国際単位/kg (初回投与) 最初の3日間は、初回投与6～10時間後、及び24時間毎に80国際単位/kgの追加投与を考慮すること。 本剤は長期半減期を有することから、3日目以降は、投与量を減量し、投与間隔を48時間毎に延期すること。

## V. 治療に関する項目

(解説)

7.1 本剤を含む血液凝固第 IX 因子製剤の臨床効果及び薬物動態は個々の患者で異なることから、個々の患者に応じた適正な投与量を算出し、必要量を投与することを推奨していることから、一般的な注意として設定した。

本剤の投与量は、既存の血液凝固第 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、上述の計算式によって求められる。

計算式の中にある「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、本剤投与により増加した第 IX 因子レベルの量を、患者の体重 1kg 当たりの投与量で割った値として求める。

7.2 急性出血時や周術期における必要な血液凝固第 IX 因子レベルは、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に対する止血治療ガイドライン」（日本血栓止血学会）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、血液凝固第 IX 因子の活性レベルを設定し、上述の式により、本剤の投与量を算出するよう一般的な注意として設定した。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

区分	Phase [試験番号等]	試験概要 (対象)	評価項目
評価資料	第I/IIa相 (海外) [SYN-FIXFc-07-0001試験]	多施設共同非盲検用量漸増試験 (18歳以上の治療歴のある外国人重症血友病B男性患者14例) ※1	薬物動態 (単回投与) 安全性
	第III相 (日本を含む国際共同) [998HB102試験:B-LONG試験]	多施設共同非盲検試験 (12歳以上の治療歴のある日本人及び外国人血友病B男性患者123例:日本人6例含む)	薬物動態 (反復投与) 有効性 安全性
参考資料	第III相 (海外) [9HB02PED試験]	多施設共同非盲検試験 (12歳未満の治療歴のある外国人重症血友病B男児患者24例)	薬物動態 (反復投与) 安全性
	第III相 (日本を含む国際共同) [9HB01EXT試験] (試験継続中) ※2	多施設共同非盲検長期投与試験 (998HB102試験又は9HB02PED試験、又は本剤を投与する他の第III相試験を完了した日本人/外国人血友病B患者87例) ※3	安全性 (120日安全性報告のみ)

※1：試験薬として凍結液剤を使用した

※2：2015年11月現在、試験は継続中であり、本剤の有効性についても評価する（結果はまだ得られていない）

※3：2012年12月時点の登録患者数を示す

## V. 治療に関する項目

### (2) 臨床薬理試験（外国人のデータ）<sup>9)</sup>

治療歴のある重症血友病 B 患者 14 例を対象に本剤 1～100 国際単位/kg<sup>\*</sup>を単回静脈内投与した。その結果、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 50 国際単位/kg 投与で 1 例 2 件（味覚異常及び頭痛）が認められたが、いずれも軽度であり、忍容性は良好であった。

試験デザイン 〔試験番号〕	海外第I/IIa相多施設共同非盲検用量漸増試験 〔SYN-FIXFc-07-001試験〕
目的	主要目的：本剤を1～100国際単位/kg <sup>*</sup> の投与量で単回静脈内投与した際の安全性を評価する 副次目的：本剤を12.5～100国際単位/kg <sup>*</sup> の投与量で単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータを推定する
対象	18歳以上の治療歴のある外国人重症血友病B男性患者14例
主な登録基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. これまでに実投与日数150日以上その他の血液凝固第IX因子製剤投与歴がある重症血友病B患者（血液凝固第IX因子活性<math>\leq</math>2国際単位/dL）で18歳以上の男性</li> <li>2. 過去又は現在インヒビターが認められない（インヒビターの家族歴は問わない）</li> <li>3. 血液凝固第IX因子又は静注免疫グロブリン（Ig）製剤投与によるアレルギー反応又はアナフィラキシーの既往がない</li> <li>4. 自己免疫疾患を合併していない</li> <li>5. ヘモグロビン値及びプロトロンビン時間が基準範囲内</li> <li>6. 血小板数<math>\geq</math>100,000/<math>\mu</math>L</li> <li>7. 腎機能正常（BUN値及び血清クレアチニン値が基準範囲内）</li> <li>8. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染が陰性又はスクリーニング時にHIV感染が陽性でもCD4細胞数<math>\geq</math>200/mm<sup>3</sup>（治験担当医師の判断により、プロテアーゼ阻害剤の服用は可能）</li> <li>9. 試験開始日から本剤投与30日後まで有効な避妊方法による避妊の継続が可能</li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 試験開始日に重度の出血がみられる</li> <li>2. 血友病B以外の血液凝固異常がある</li> <li>3. スクリーニング時にDダイマーが陽性（Dダイマーテストは出血発現から少なくとも14日以降に実施）</li> <li>4. スクリーニング時にB型肝炎表面抗原（HBsAg）を有する又はC型肝炎抗体陽性又はHIV陽性であり、かつALT又はASTが基準範囲の5倍超</li> <li>5. 過去5年間に悪性腫瘍の既往</li> <li>6. 試験開始日に細菌又はウイルス感染を有する（B型肝炎、C型肝炎及びHIVを除く）</li> <li>7. モノクローナル抗体又はFc領域融合タンパク製剤による治療歴</li> <li>8. 免疫抑制剤（例：全身性コルチコステロイド）で治療中</li> <li>9. 本剤初回投与前4週間以内にワクチン投与</li> </ol>
試験方法	本剤1、5、12.5、25、50及び100国際単位/kg <sup>*</sup> を10分間以上かけて単回静脈内投与して、30日間観察した。1～25国際単位/kgは各1例、50及び100国際単位/kgは各5例が投与された。
評価項目	<p>主要評価項目：</p> <p>安全性及び忍容性評価項目：理学的検査、バイタルサイン、ECG、臨床検査値変化、有害事象及び抗rFIXFc抗体</p>

## V. 治療に関する項目

結果	<p>薬物動態 〔「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移」の項参照〕</p> <p>安全性 本剤を投与された14例中7例16件に有害事象が認められた。また、本剤との因果関係が否定できない有害事象は1例2件（50国際単位/kg投与例で味覚異常及び頭痛）認められたが、いずれも軽度であった。なお、試験期間を通じてFIXインヒビター及び抗rFIXFc抗体は検出されなかった。</p>
----	--

※本剤の承認された用法及び用量は次の通りである。

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、数分かけて緩徐に静脈内に注射する。

通常、1回体重1kg当たり50国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。

定期的に投与する場合、通常、体重1kg当たり50国際単位を週1回投与、又は100国際単位を10日に1回投与から開始する。以降の投与量及び投与間隔は患者の状態に応じて適宜調節するが、1回の投与量は体重1kg当たり100国際単位を超えないこと。

### (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

該当資料なし

#### 2) 安全性試験（日本人及び外国人のデータ）<sup>8)</sup>

治療歴のある重症血友病B患者123例を対象に本剤の安全性及び有効性等を4群で検討した。その結果、111例が39週以上、56例が1年以上の投与を受けた。

【実施国】日本、オーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、中国、フランス、ドイツ、英国、香港、インド、イタリア、ポーランド、ロシア、南アフリカ、スウェーデン、米国（17カ国）

試験デザイン 〔試験番号〕	日本を含む国際共同第III相多施設共同非盲検試験 〔998HB102試験：B-LONG試験〕
目的	<p>主要目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の安全性及び忍容性を評価する</li> <li>・全ての投与群で本剤の有効性を評価する</li> <li>・各定期的な投与群（①週1回群及び②個別化群）で本剤の投与を受けた患者と急性出血の補充療法群（③急性補充群）で本剤の投与を受けた患者の年間出血回数を比較し、急性出血の補充療法に対する定期的な投与の優位性を評価する</li> </ul> <p>副次目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・逐次的薬物動態サブグループで、ベースラインの本剤及びノナコグアルファの薬物動態パラメータ推定値を評価し、26±1週間の本剤の薬物動態パラメータ推定値を評価する</li> <li>・本剤に対する患者の反応を評価する</li> <li>・本剤の投与量を評価する</li> </ul>
対象	12歳以上の治療歴のある重症血友病B男性患者123例（日本人6例含む）

## V. 治療に関する項目

<p>主な登録基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. これまでに実投与日数100日以上その他の血液凝固第IX因子製剤投与歴がある重症血友病B患者〔血液凝固第IX因子活性<math>\leq 2</math>国際単位/dL (<math>\leq 2\%</math>)〕で12歳以上かつ体重40kg以上の男性</li> <li>2. 過去12週間以内に出血イベント又は血液凝固第IX因子製剤投与歴</li> <li>3. 試験登録前52週間以内に8回以上の出血（急性出血の補充療法で治療を受けている場合）</li> <li>4. 血小板数<math>\geq 100,000/\mu\text{L}</math></li> <li>5. 診療録から免疫機能障害がないと治験担当医師が判断</li> <li>6. ウイルス量<math>&lt; 400</math>コピー/mL（HIV抗体陽性の場合）</li> <li>7. 国際標準比（INR）<math>&lt; 1.40</math>（測定する検査センターでの基準値）</li> <li>8. 他の全ての適格性基準を満たし、かつ待機的大手術が必要（④周術期群に直接参加する場合）</li> </ol>
<p>主な除外基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 検出可能なインヒビターが認められている又はその既往〔インヒビターの家族歴は問わない。インヒビター陽性はインヒビター値<math>\geq 0.6\text{BU/mL}</math>（ただし、カットオフ値<math>1.0\text{BU/mL}</math>の検査センターでは<math>\geq 1.0\text{BU/mL}</math>）〕</li> <li>2. 血友病B以外の血液凝固異常</li> <li>3. 血液凝固第IX因子製剤又はIg製剤投与に伴うアナフィラキシーの病歴</li> <li>4. 腎機能異常（血清クレアチニン<math>&gt; 2.0\text{mg/dL}</math>）</li> <li>5. 活動性の肝疾患（AST又はALTが正常値上限の5倍超）</li> <li>6. チャイニーズハムスターのタンパク質に対するアレルギー（ノナコグアルファ投与を受ける逐次的薬物動態サブグループ）</li> <li>7. スポーツや激しい身体活動を行う際の血液凝固第IX因子補充療法を控えることができない又は控えることを望まない</li> <li>8. 試験登録前12週間以内に免疫抑制剤による全身治療歴〔リバビリン、C型肝炎治療薬、HIV治療薬、全身ステロイド（パルス療法2回/7日、<math>\leq 1\text{mg/kg}</math>）又は吸入ステロイドは除く〕</li> </ol>
<p>試験方法</p>	<p><b>①週1回の固定投与間隔の定期的な投与群（週1回群）</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 逐次的薬物動態サブグループ ノナコグアルファ50国際単位/kgを10分間かけて単回静脈内投与し、続いて本剤50国際単位/kgを<math>10 \pm 2</math>分間かけて単回静脈内投与した。</li> <li>2) 非逐次的薬物動態サブグループ 本剤の初回投与として50国際単位/kgを<math>10 \pm 2</math>分間かけて単回静脈内投与した。</li> </ol> <p>1)2)両サブグループともに、その後、最長<math>52 \pm 1</math>週間まで、本剤を50国際単位/kg又はベースライン薬物動態評価によりベースラインの血液凝固第IX因子活性を1～3%上回る目標トラフ値から規定された用量で週1回（7日に1回）52週目まで継続投与した。なお、サブグループ1)では26週目は薬物動態再評価のため本剤50国際単位/kgを投与した。</p> <p><b>②個別投与間隔の定期的な投与群（個別化群）</b></p> <p>本剤の初回投与として100国際単位/kgを<math>10 \pm 2</math>分間かけて単回静脈内投与し、その後は薬物動態評価が得られるまで本剤100国際単位/kgを10日ごとに投与した。その後は、薬物動態評価によりベースラインの血液凝固第IX因子活性を1～3%上回る目標トラフ値が得られるように患者ごとに投与間隔を調整できることとした。投与は、<math>26 \pm 1</math>週間以上とし、実投与日数が50日になるまで継続投与した。</p> <p><b>③急性出血の補充療法群（急性補充群）</b></p> <p>本剤の初回投与として50国際単位/kgを<math>10 \pm 2</math>分間かけて単回静脈内投与して薬物動態を評価した。その後<math>52 \pm 1</math>週間まで、出血の治療として必要に応じて本剤約20～100国際単位/kg<sup>*</sup>を投与した。</p> <p><sup>*</sup>：用量及びスケジュールは出血の重症度、同様の出血に対する投与歴及びベースライン薬物動態評価に基づき決定した。</p>

## V. 治療に関する項目

	<p><b>④周術期の補充療法群（周術期群）</b></p> <p>術前投与として本剤50国際単位/kg（術後に②個別化群への参加を希望する場合は100国際単位/kg）を10±2分間かけて単回静脈内投与し、その後周術期及び術後リハビリテーション期間では、必要に応じて40～100国際単位/kgを投与した。</p>																												
<p>評価項目</p>	<p>主要評価項目</p> <p>有効性： 全治療期間から年間回数に換算した本剤投与中の患者1例当たりの年間出血（自然出血及び外傷性出血）回数〔定期的な投与群（①週1回群及び②個別化群）と③急性補充群の比較〕</p> <p>安全性及び忍容性評価項目： 臨床検査値のベースラインからの臨床的に顕著な変化、有害事象の発現頻度、ナイメゲン変法を用いたベセスダ測定によるインヒビターの発生頻度</p> <p>副次評価項目</p> <p>有効性： 本剤に対する出血治療反応の評価、本剤に対する患者の反応の医師による総合評価、患者1例当たりの本剤の年間投与量、①週1回群の1回投与量、②個別化群の投与間隔、患者1例当たりの自然出血（関節、軟部組織、筋肉）の年間回数、患者1例当たりの関節出血（自然出血及び外傷性出血）の年間回数、最後の本剤投与から出血までの時間、出血症状（関節、軟部組織、筋肉）の消失に要した本剤の投与回数及び1回投与量、①週1回群及び②個別化群を対象としたHaemo-QoL調査票又はHaem-A-QoL調査票を用いた生活の質（QoL）</p>																												
<p>結果</p>	<p>有効性主要評価項目： 年間出血回数〔定期的な投与群（①週1回群及び②個別化群）と③急性補充群の比較〕</p> <p>年間出血回数は、③急性補充群と比較して①週1回群では83%（76～89%）、②個別化群では87%（80～92%）減少した。治療期間の中央値は51.4週間（範囲：&lt;1～77）であった。</p> <p style="text-align: center;"><b>年間出血回数の比較（FAS）</b></p> <table border="1" data-bbox="478 1422 1425 1704"> <thead> <tr> <th></th> <th>①週1回群 (n=61)</th> <th>②個別化群 (n=26)</th> <th>③急性補充群 (n=27)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1例当たりの年間出血回数 (95%信頼区間) ※1</td> <td>3.12 (2.46, 3.95)</td> <td>2.40 (1.67, 3.47)</td> <td>18.67 (14.01, 24.89)</td> </tr> <tr> <td>群間比 (95%信頼区間) ※2</td> <td>0.17 (0.11, 0.24)</td> <td>0.13 (0.08, 0.20)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>p値※2</td> <td>&lt;0.001</td> <td>&lt;0.001</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>※1：負の二項回帰モデルにより推定 ※2：①週1回群／③急性補充群及び②個別化群／③急性補充群の対比較</p> <p style="text-align: center;"><b>1例当たりの年間出血回数※の概要（FAS）</b></p> <table border="1" data-bbox="478 1843 1425 2036"> <thead> <tr> <th>年間出血回数</th> <th>①週1回群 (n=61)</th> <th>②個別化群 (n=26)</th> <th>③急性補充群 (n=27)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中央値 (四分位範囲)</td> <td>2.95 (1.01, 4.35)</td> <td>1.38 (0.00, 3.43)</td> <td>17.69 (10.77, 23.24)</td> </tr> <tr> <td>平均値</td> <td>3.07</td> <td>2.45</td> <td>18.70</td> </tr> </tbody> </table> <p>※：年間出血回数= [出血回数／当該患者の有効性評価期間（日）] ×365.25</p>		①週1回群 (n=61)	②個別化群 (n=26)	③急性補充群 (n=27)	1例当たりの年間出血回数 (95%信頼区間) ※1	3.12 (2.46, 3.95)	2.40 (1.67, 3.47)	18.67 (14.01, 24.89)	群間比 (95%信頼区間) ※2	0.17 (0.11, 0.24)	0.13 (0.08, 0.20)	—	p値※2	<0.001	<0.001	—	年間出血回数	①週1回群 (n=61)	②個別化群 (n=26)	③急性補充群 (n=27)	中央値 (四分位範囲)	2.95 (1.01, 4.35)	1.38 (0.00, 3.43)	17.69 (10.77, 23.24)	平均値	3.07	2.45	18.70
	①週1回群 (n=61)	②個別化群 (n=26)	③急性補充群 (n=27)																										
1例当たりの年間出血回数 (95%信頼区間) ※1	3.12 (2.46, 3.95)	2.40 (1.67, 3.47)	18.67 (14.01, 24.89)																										
群間比 (95%信頼区間) ※2	0.17 (0.11, 0.24)	0.13 (0.08, 0.20)	—																										
p値※2	<0.001	<0.001	—																										
年間出血回数	①週1回群 (n=61)	②個別化群 (n=26)	③急性補充群 (n=27)																										
中央値 (四分位範囲)	2.95 (1.01, 4.35)	1.38 (0.00, 3.43)	17.69 (10.77, 23.24)																										
平均値	3.07	2.45	18.70																										

## V. 治療に関する項目

	<p>安全性主要評価項目： 副作用の発現頻度</p> <p>本剤を投与された安全性解析対象集団 119 例（日本人 6 例を含む）中 10 例（8.4%）に副作用が認められ、口の錯感覚及び頭痛〔各 2 例（1.7%）〕、動悸、呼気臭、疲労、注入部位疼痛、浮動性めまい、味覚異常、閉塞性尿路疾患及び低血圧〔各 1 例（0.8%）〕であった。このうち、閉塞性尿路疾患（②個別化群の白人）は Day485 に発現して Day496 に重篤と判断されたが、本剤投与への対応は行わずに試験を継続し Day515 に消失した。なお、試験期間を通じて全例にインヒビター発生、血管血栓性事象、アナフィラキシー、過敏症は報告されなかった。</p> <p>参考：日本人データ（①週1回群：4例、②個別化群：2例）</p> <p>全例が試験を完了した。試験期間中、計24回の出血が発現したが、87.5%（21/24件）は1回の投与で止血可能であった。また、定期的な投与時の年間出血回数（中央値）は①週1回群は3.27回、②個別化群は4.28回であった。なお、全6例に有害事象が認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。</p>
--	---

### 各群の概要

群		試験の概要	
①定期的な投与群	週1回 (n=63)	初回用量は本剤50国際単位/kgで、次回以降、投与量を個別化 <sup>※1</sup>	最終6ヵ月間の投与量の中央値 (n=58) <sup>※2</sup> ：40.7国際単位/kg (四分位範囲32.2、54.1)
	投与間隔の個別化 (n=29)	本剤100国際単位/kg、初回投与間隔10日間で、次回以降、投与間隔を個別化 <sup>※1</sup>	最終6ヵ月間の投与間隔の中央値 (n=26) <sup>※2</sup> ：13.8日（四分位範囲10.5、14.0）
②急性出血の補充療法群 (n=27)		出血時の治療として本剤を投与	
③周術期の補充療法群 (n=12、14件の大手術)		4例は、定期的な投与群又は急性出血の補充療法群に不参加	

※1：トラフ値がベースラインを1~3%上回る、又は臨床所見に基づき出血傾向を抑制するために、より高いトラフ値を維持できるように個別化する

※2：臨床試験に少なくとも9ヵ月参加した患者

### ①定期的な投与に関する有効性

急性出血の補充療法群に比べ、週1回の定期的な投与群で年間出血回数が83%（76~89%）、投与間隔を個別化した定期的な投与群で年間出血回数が87%（80~92%）減少した。治療期間の中央値は51.4週間（範囲：<1~77）であった。

### 治療群別の年間出血回数<sup>※</sup>

出血の種類	週1回の定期的な投与 (n=61)	投与間隔を個別化した 定期的な投与 (n=26)	急性出血の補充療法 (n=27)
年間出血回数 <sup>注)</sup>	2.95 (1.01、4.35)	1.38 (0.00、3.43)	17.69 (10.77、23.24)
年間自然出血回数	1.04 (0.00、2.1)	0.88 (0.00、2.30)	11.78 (2.62、19.78)
年間外傷性出血回数	0.99 (0.00、2.13)	0.00 (0.00、0.78)	2.21 (0.00、6.81)

※：中央値（四分位範囲）

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

## V. 治療に関する項目

### ②急性出血の補充療法に関する有効性

定期的な投与又は急性出血の補充療法で治療された患者群において、計636件の新規出血が認められた。本剤による治療後8～12時間の時点で、患者自身によって止血効果が評価された。97.3% (619/636件)の出血は、本剤1回又は2回の投与により止血し得た。また、83.7% (513/613件)の出血において、本剤の止血効果は著効又は有効であった。

急性出血時の止血効果の概要

新規出血回数 (n=636)	
出血時の本剤投与回数：件数 (%)	1回：575 (90.4%) 2回：44 (6.9%) 3回：17 (2.7%)
出血時の本剤1回投与量 (国際単位/kg) ※1	46.07 (32.86、57.03)
出血時の本剤総投与量 (国際単位/kg) ※1	46.99 (33.33、62.50)
出血時の本剤初回投与時の止血効果 (n=613) ※2 ：例数 (%)	著効／有効：513 (83.7%) やや有効：90 (14.7%) 無効：10 (1.6%)

※1：中央値 (四分位範囲)

※2：23件が評価不明

### ③周術期の補充療法に関する有効性

12例の患者において、14件の大手術が実施された。術後24時間の時点で、医師による止血効果の4段階評価が行われた (著効、有効、やや有効、不良／無効)。すべての大手術において、止血効果は著効又は有効と評価された。また、いずれの患者においても、血栓性合併症に関する臨床所見は認められなかった。

周術期の止血効果の概要

	件数 (患者数)	効果			
		著効	有効	やや有効	不良／無効
大手術	14 (12)	13	1	—	—
人工膝関節置換術	5 (5)	4	1	—	—
関節鏡処置術	1 (1)	1	—	—	—
足関節の関節鏡固定術	1 (1)	1	—	—	—
直腸瘻塞	1 (1)	1	—	—	—
膝の外固定術	1 (1)	1	—	—	—
腱移行術	1 (1)	1	—	—	—
抜歯を伴う歯膿瘍の切開排膿術	1 (1)	1	—	—	—
毛嚢嚢胞の切開排膿術	1 (1)	1	—	—	—
創面切除術、部分切断術	1 (1)	1	—	—	—
指の切断術	1 (1)	1	—	—	—
小手術※1	15 (13)	10	1	1	—

※1：3件が評価不明

## V. 治療に関する項目

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

<参考>

海外第 III 相多施設共同非盲検試験〔9HB02PED 試験〕（外国人のデータ）<sup>10)</sup>

治療歴のある小児（12 歳未満）重症血友病 B 患者を対象に本剤 50～100 国際単位/kg を 1 週間ごとに静脈内投与する臨床試験を実施している。

### (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

使用成績調査

##### 【安全性検討事項】

中和抗体（インヒビター）の発生、ショック、アナフィラキシー、血栓塞栓症

##### 【目的】

日常診療（長期使用を含む）における本剤の安全性及び有効性について確認し、特定使用成績調査又は製造販売後臨床試験の実施の必要があるか検討する。

##### 【実施計画】

- ・ 実施期間：販売開始から5 年間

登録期間：販売開始から3 年間観察期間：各患者2 年間

- ・ 目標症例数：100 例（ただし登録期間中は症例登録を継続する）
- ・ 対象患者：本調査の実施を受託した医療機関において販売開始日以降に本剤の投与を受けたすべての血液凝固第 IX 因子欠乏患者
- ・ 実施方法：中央登録方式
- ・ 調査項目
  - (1) 患者背景（重症度、血液凝固第 IX 因子インヒビターの有無、既往歴・合併症等）
  - (2) 本剤の投与状況（手術時投与の場合は手術に関する情報も含む）
  - (3) 併用薬・併用療法
  - (4) 手術情報
  - (5) 臨床検査（血液凝固第 IX 因子レベルのモニタリング、血液凝固第 IX 因子インヒビターの発生も含む）
  - (6) 有害事象（ショック、アナフィラキシー、血栓塞栓症を含む）
  - (7) 有効性

##### 【実施計画の根拠】

- ・ 周術期における本剤の投与を受けた患者、心血管系イベントの既往歴がある患者、過去に第 IX 凝固因子製剤を受けたことのない患者等も含め、実地診療における包括的な安全性情報を収集し、本剤の日本人に対する安全性プロファイルの評価を行う。

## V. 治療に関する項目

- ・ 販売後3年間で約130例の使用が見込まれる。中止・脱落例等を考慮すると、3年の登録期間で目標症例数の収集が可能と考えられる。

### 【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 安全性定期報告作成時
- ・ 安全性情報について包括的な検討を行う
- ・ 中間解析時、最終報告書作成時
- ・ 目標症例数である100例の情報が集積された時点で、臨床試験結果との比較も含めた中間解析を行い、更なる調査票回収の必要性について検討する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及び開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めたRMPの見直しを行う。

- ・ 現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否について検討を行う。
- ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否（調査の継続・追加調査の実施等）について検討を行う。

### 製造販売後臨床試験

#### 【目的】

本剤を長期投与した際の安全性、忍容性及び有効性を評価する。

#### 【実施計画】

・ 試験デザイン：本治験は、B-LONG 試験（998HB102）、小児試験（9HB02PED）又は本剤の他の試験を完了した治療歴のある血友病 B 患者を対象に本剤の静脈内（IV）投与を評価する多施設共同非盲検長期試験である。治験薬は、定期補充療法又は出血時の補充療法として投与する。

- ・ 試験対象集団：本剤の承認時まで本治験を継続している被験者
- ・ 観察期間：本剤の承認後、本試験実施施設において本剤の実地使用が可能になるまで

#### 【評価項目】

- ・ インヒビターの発現頻度
- ・ 被験者1例当たりの出血エピソード（自然出血及び外傷性出血）の年間回数
- ・ 被験者1例当たりの自然関節出血エピソードの年間回数
- ・ 有害事象（AE）及び重篤な有害事象（SAE）の発現率

#### 【実施計画の根拠】

血友病 B 患者の出血エピソードに対する定期補充療法及び出血時の補充療法としての本剤の長期安全性を評価するとともに、B-LONG 主要試験（998HB102）及び小児試験（9HB02PED）の被験者に本剤の使用を継続させること。

### 【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 最終報告書作成時

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及び開始の決定基準】

## V. 治療に関する項目

---

節目となる時期に、以下の内容を含めた RMP の見直しを行う。

- ・ 現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否について検討を行う。
- ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、新たな安全性監視活動の実施要否について検討を行う。

新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。

### 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

該当しない

### (7) その他

該当しない

## 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、ノナコグアルファ（遺伝子組換え）

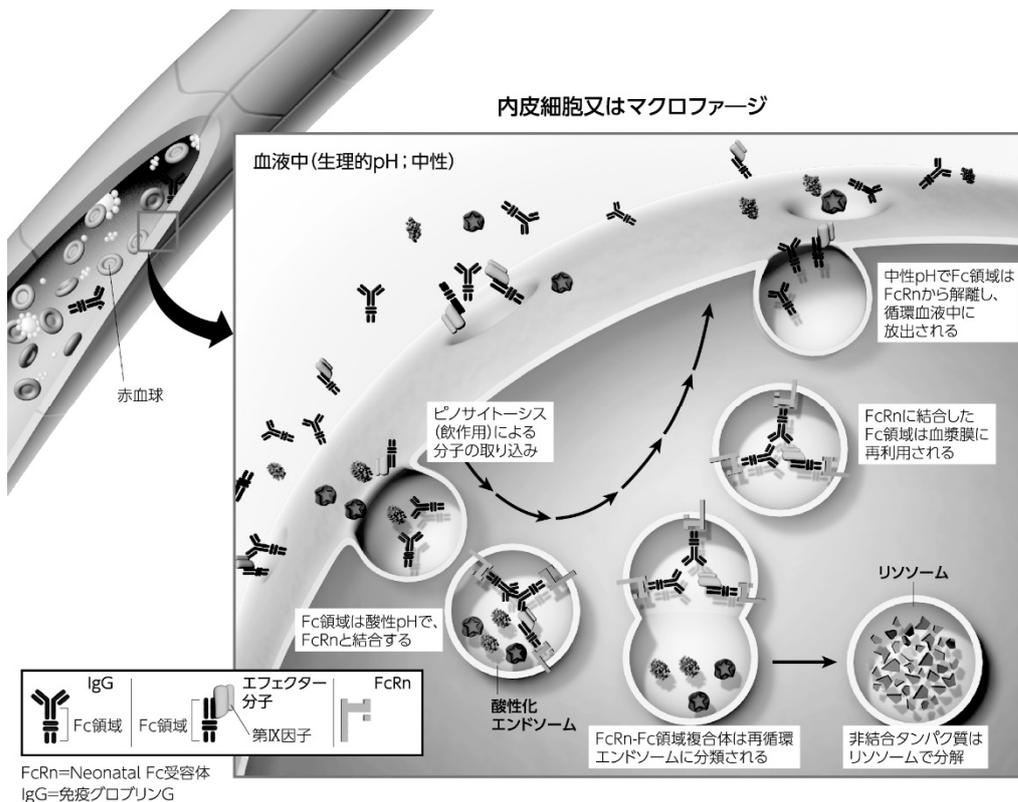
### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>1)</sup>

本剤の有効成分は長時間作用の遺伝子組換え融合タンパク質であり、IgG1 の Fc 領域と融合した血液凝固第 IX 因子<sup>\*</sup>で構成されている。

本剤を構成する IgG1 の Fc 領域が FcRn（循環血液中に免疫グロブリンを再循環させることによってリソソームによるタンパク質分解から保護する）と結合することによって、本剤の消失半減期が延長する。本剤は血漿中の血液凝固第 IX 因子活性を上昇させる補充療法として使用され、血液凝固第 IX 因子欠乏を一時的に補正し、出血傾向を補正する。

#### Fc領域融合タンパク質の作用機序及び FcRn を介した IgG 再循環による血漿中消失半減期長期化のメカニズム



※：血液凝固第IX因子（FIX）は約55kDaのビタミンK依存性セリンプロテアーゼであり、血液凝固カスケードにおいて必須の血液凝固因子である。通常、活性化第VII因子（FVIIa）／組織因子（TF）複合体又は活性化第XI因子（FXIa）によって、活性化第IX因子（FIXa）に変換される。FIXaはリン脂質表面で活性化第VIII因子（FVIIIa）と複合体を形成し、第X因子（FX）を活性化第X因子（FXa）に変換し、その結果、最終的にプロトロンビンがトロンビンに変換され、フィブリン塊を形成する。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### ①凝固活性化（テンナーゼ複合体形成を利用した FXa 生成試験）（*in vitro*）<sup>12)</sup>

本剤の機能的性質をノナコグアルファ（遺伝子組換え）と比較したところ、アンチトロンビン（AT）III との相互作用、テンナーゼ複合体形成能及び FVIIIa との相互作用の点で類似していた。この類似性は FXIa 又は FVIIa/TF による活性化のいずれの場合でも同様に認められた。本剤により形成されたテンナーゼ複合体は、活性化又は非活性化血小板、合成リン脂質小胞もしくはセファリンのいずれを用いた場合でもノナコグアルファ（遺伝子組換え）により形成された複合体と類似していた。

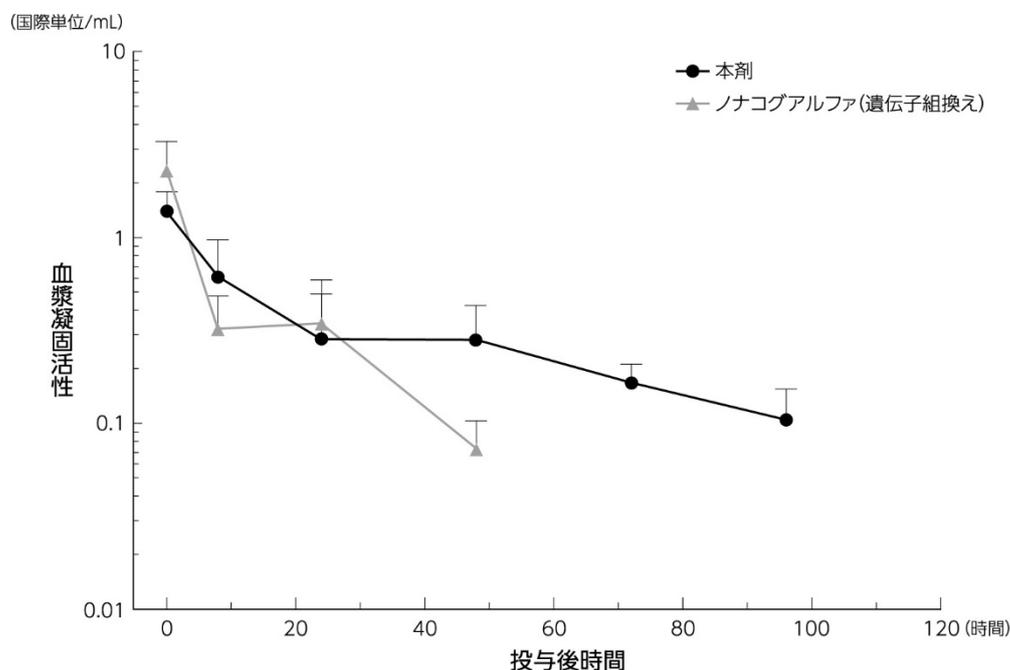
#### ②FcRn に対する結合親和性（*in vitro*）<sup>13)</sup>

ヒト、サル及びラットの可溶性 FcRn に対する本剤の結合親和性を表面プラズモン共鳴法（SPR 法）により検討したところ、本剤 2.0~2,000nmol/L の各動物種の可溶性 FcRn に対する 50%効果濃度（EC<sub>50</sub>）はそれぞれ、235±26、318±31 及び 48.5±0.74nmol/L であった（平均値±標準偏差、n=3）。

#### ③血漿の凝固活性（血友病 B マウス）<sup>14)</sup>

血友病 B マウスを用いて、本剤投与後の凝固活性を検討したところ、単回静脈内投与 24 時間後にみられた凝固活性は投与 96 時間後も維持された。また、反復静脈内投与では投与 96 時間後に活性（約 0.1 国際単位/mL）が維持されており、さらに 2 及び 3 回目の投与時にも同様の結果が確認された。

単回静脈内投与後の血漿凝固活性（aPTT）〔血友病Bマウス〕



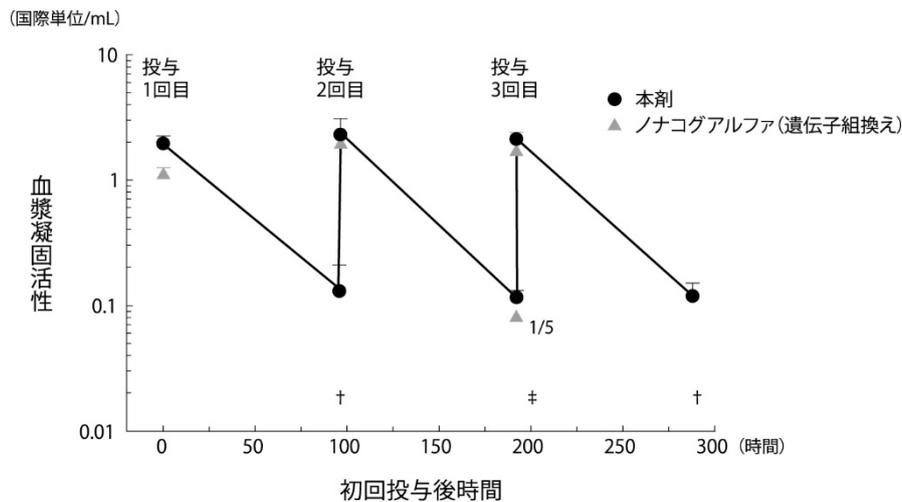
ノナコグアルファ(遺伝子組換え)投与マウスの投与48時間以降の測定時点での凝固活性は全例で検出不能

対象：選択的遺伝子ターゲティングにより血液凝固第 IX 因子を選択的に欠損させた C57BL/6 系（重症血友病 B モデル）マウス（n=3~4/時点）

方法：本剤 219 国際単位/kg 又はノナコグアルファ（遺伝子組換え）200 国際単位/kg を単回静脈内投与し、aPTT により凝固活性を測定した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 反復静脈内投与後の血漿凝固活性 (aPTT) [血友病Bマウス]

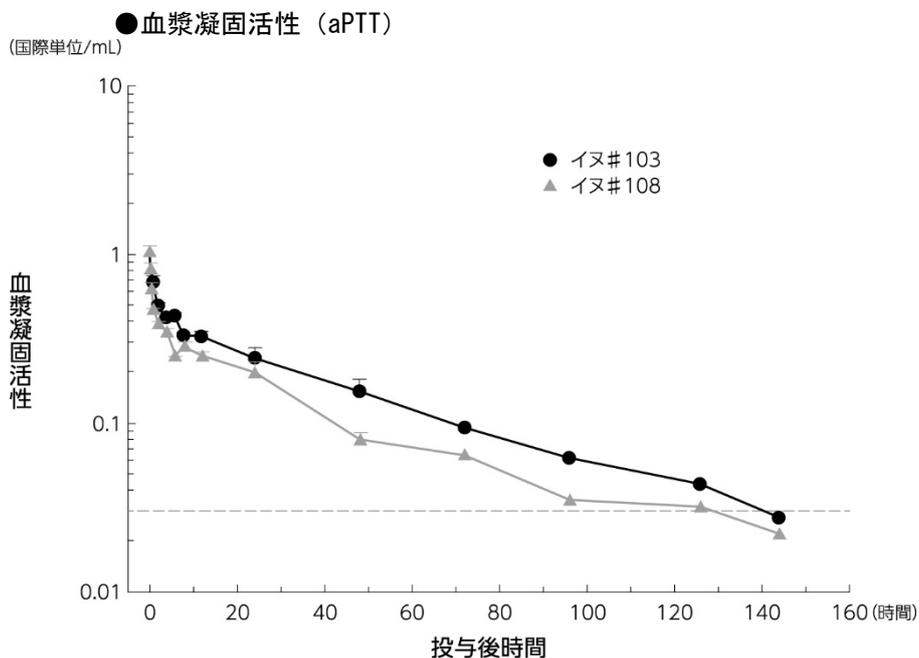


対象: 選択的遺伝子ターゲティングにより血液凝固第 IX 因子を選択的に欠損させた C57BL/6 系 (重症血友病 B モデル) マウス (本剤及びノナコグアルファ各 6 群; n=4~5/群)  
 方法: 本剤 219 国際単位/kg 又はノナコグアルファ (遺伝子組換え) 200 国際単位/kg を第 0、4 及び 8 日 (初回投与後 96 及び 192 時間) に反復静脈内投与し、aPTT により凝固活性を測定した。

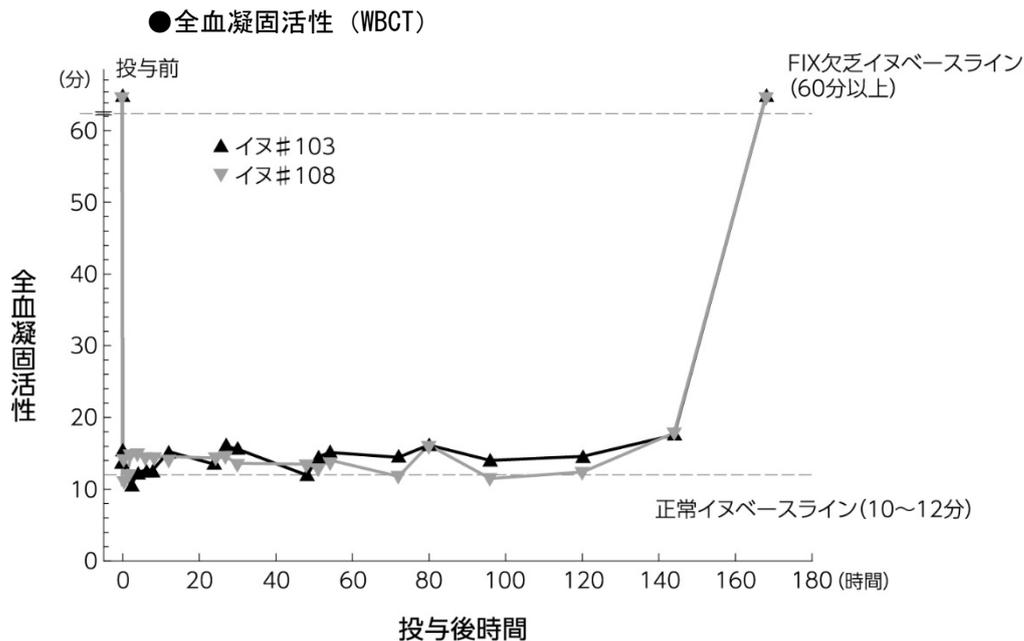
#### ④血漿及び全血の凝固活性 (血友病 B イヌ) <sup>15)</sup>

血友病 B イヌを用いて、本剤単回静脈内投与後の凝固活性を検討したところ、血漿凝固活性 (aPTT) は投与 144 時間後で 1~3% の正常範囲を示し、全血凝固活性 [全血凝固時間 (WBCT)] は投与 144 時間後まで正常レベルを維持した後、投与 168 時間後に投与前レベルに戻った。

### 単回静脈内投与後の凝固活性 (aPTT及びWBCT) [血友病Bイヌ]



## VI. 薬効薬理に関する項目

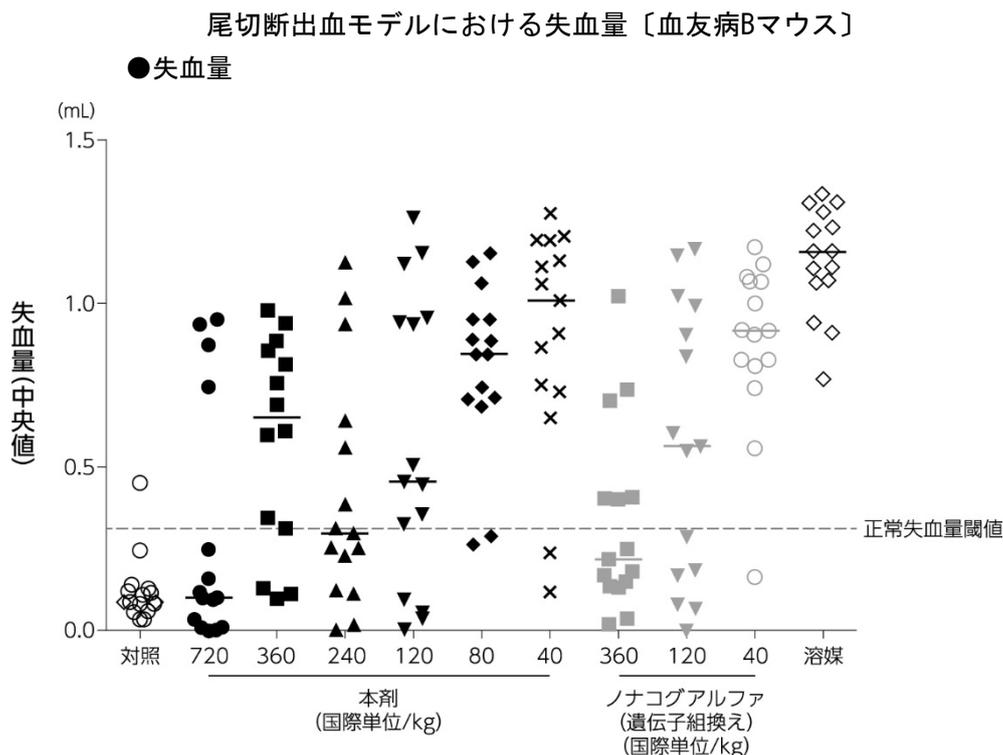


対象：Chapel Hillコロニーの血友病Bイヌ（n=2、雌雄各1）

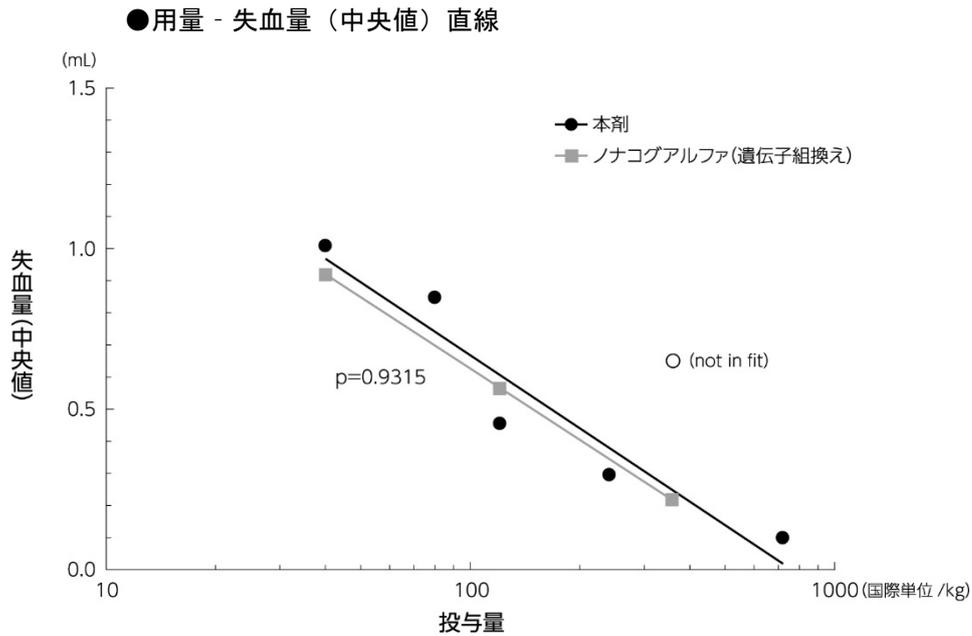
方法：本剤135又は137国際単位/kgを単回静脈内投与し、aPTT及びWBCTにより凝固活性を、酵素免疫測定法（ELISA法）で本剤の血漿中濃度を測定した。

### ⑤止血作用：尾切断後の失血量を指標とした検討（血友病Bマウス）<sup>16)</sup>

血友病Bマウスを用いた尾切断出血モデルにおける本剤の止血作用を検討したところ、溶媒群と比較して有意に尾切断後の失血量を減少した（ $p < 0.05$ 、一元配置分散分析、Kruskal-Wallis検定）。また、ノナコグアルファ（遺伝子組換え）の用量反応曲線と類似していた。



## VI. 薬効薬理に関する項目



注：not in fit と表示した点は回帰直線に含めていない

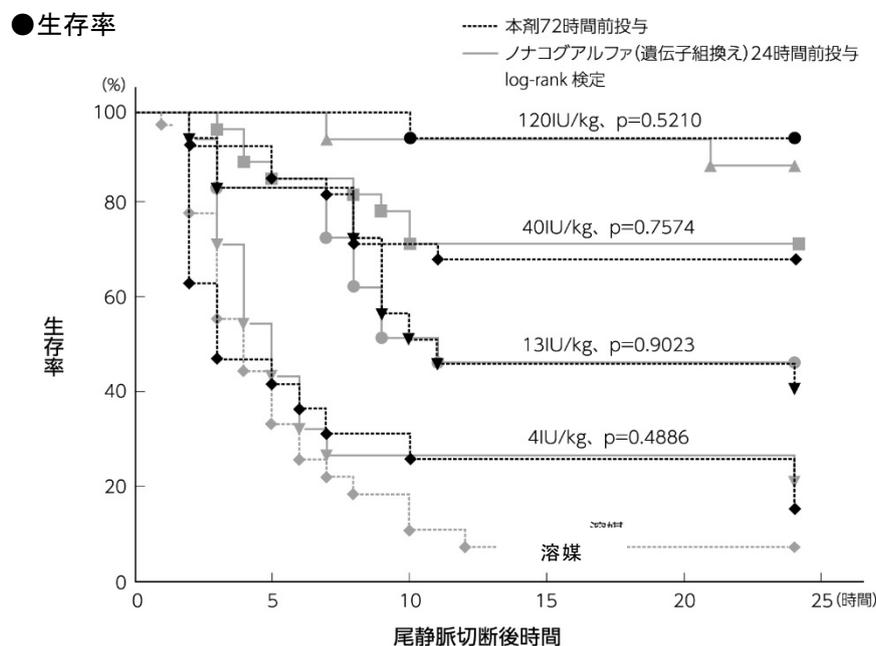
対象：血友病Bマウスを用いた尾切断出血モデル (n=20/用量)、対照としてC57BL/6マウス (n=18)

方法：本剤40～720国際単位/kg、ノナコグアルファ (遺伝子組換え) 40～360国際単位/kg又は溶媒を尾静脈に単回投与した5分後に尾の先端4mmを切断した。出血した血液を37℃生理食塩液13mL中に30分間回収し、総失血量を重量測定法により評価した。

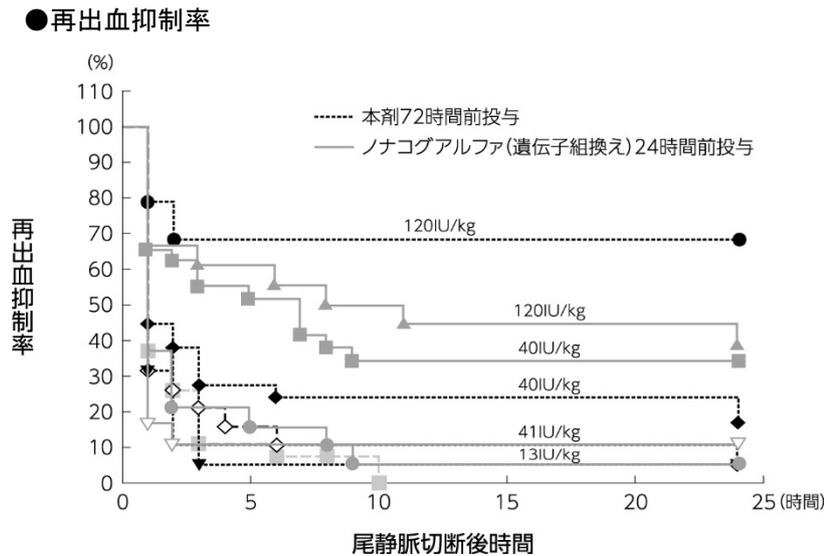
### ⑥出血予防作用：尾静脈切断後の死亡及び再出血抑制作用を指標とした検討 (血友病 B マウス)<sup>17)</sup>

血友病 B マウス尾静脈切断モデルにおける本剤の出血予防作用を検討したところ、尾静脈切断 72 時間前に本剤を投与した群と尾静脈切断 24 時間前にノナコグアルファ (遺伝子組換え) を投与した群の全投与量群で尾静脈切断 24 時間後の生存率に有意差はみられなかった [p > 0.05、log-rank (Mantel-COX) 検定]。また、両製剤とも尾静脈切断 24 時間後の再出血を抑制したが、2 低用量投与群では作用が限定的であった (統計解析は未実施)。

### 尾静脈切断モデルにおける生存率及び再出血抑制率 [血友病Bマウス]



## VI. 薬効薬理に関する項目



対象：血友病 B マウスを用いた尾静脈切断モデル (n=18~29/用量、ただし 13IU/kg 群のみ n=29)

方法：本剤又はノナコグアルファ（遺伝子組換え）4~120 国際単位/kg を単回静脈内投与後それぞれ 72 又 24 時間後に尾静脈を切断した。その後、37℃生理食塩液で血液を洗い流して止血した後、24 時間後まで創傷を観察して再出血頻度を評価した。

### (3) 作用発現時間・持続時間

「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

<参考>

本剤の薬物動態は、主として凝固一段法による aPTT 測定により血漿中血液凝固第 IX 因子活性を経時的に測定して評価した。また、副次的確認測定として、本剤のヒト血漿中濃度を ELISA 法又はサンドイッチイムノポリメラーゼ連鎖反応法 (PCR 法) によって測定した。

なお、重症血友病 B 患者の血液凝固第 IX 因子補充療法では、急性出血の補充療法の臨床転帰と血漿中血液凝固第 IX 因子活性は相関することが立証されており、血液凝固第 IX 因子活性は有効性評価の代替マーカーと考えられている<sup>18), 19)</sup>。

#### (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単回投与 (重症血友病 B 患者：外国人のデータ) [SYN-FIXFc-07-001 試験]<sup>9)</sup>

治療歴のある重症血友病 B 患者 11 例 (内因性血液凝固第 IX 因子 $\leq$ 2%、18 歳以上の外国人) に本剤 25~100 国際単位/kg<sup>\*</sup>を単回静脈内投与したときの血液凝固第 IX 因子活性薬物動態パラメータを検討した。2 コンパートメントモデルで解析したところ、C<sub>max</sub> は 20.4~98.5 国際単位/dL、0 から無限大時間までの血漿中血液凝固第 IX 因子活性 - 時間曲線下面積 (AUC<sub>inf</sub>) は 766~4,020 時間・国際単位/dL であり用量相関性がみられたが、消失相半減期 (t<sub>1/2 $\beta$</sub> ) は 53.5~57.6 時間であり用量相関性は認められなかった (いずれも平均値)。

※：本剤の承認された用法及び用量は次の通りである。

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、数分かけて緩徐に静脈内に注射する。

通常、1 回体重 1kg 当たり 50 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。

定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 50 国際単位を週 1 回投与、又は 100 国際単位を 10 日に 1 回投与から開始する。以降の投与量及び投与間隔は患者の状態に応じて適宜調節するが、1 回の投与量は体重 1kg 当たり 100 国際単位を超えないこと。

単回静脈内投与時の血液凝固第 IX 因子活性薬物動態パラメータ [重症血友病 B 患者]

投与量 (国際単位/kg)	25 (n=1)	50 (n=5)	100 (n=5)	全体 (n=11)
C <sub>max</sub> (国際単位/dL)	20.4	47.5±12.9	98.5±7.84	NA
AUC <sub>inf</sub> (国際単位・時間/dL)	766	1,700±548	4,020±986	NA
CL (mL/時間/kg)	3.56	3.44±0.83	2.84±0.66	3.18±0.75
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	271	262±54.2	183±27.9	227±57.1
MRT (時間)	76.2	77.0±6.80	65.9±10.3	71.9±9.66
t <sub>1/2<math>\alpha</math></sub> (時間)	0.61	3.31±3.13	10.3±5.64	NA
t <sub>1/2<math>\beta</math></sub> (時間)	53.5	57.6±8.27	56.5±14.1	56.7±10.4
上昇値 [(国際単位/dL)/(国際単位/kg)]	0.77	0.87±0.21	1.02±0.11	0.93±0.18
Time1% (日)	7.34	10.1±1.58	12.3±2.49	NA
Time3% (日)	3.81	6.28±1.11	8.53±1.58	NA

平均値±標準偏差

CL：クリアランス

MRT：平均滞留時間

NA：該当せず (パラメータは用量相関する)

## VII. 薬物動態に関する項目

$t_{1/2\alpha}$  : 分布相半減期

Time1%又は3% : 投与から血液凝固第IX因子活性がベースライン+1又は+3国際単位/dLに低下するまでの予測時間であり、血液凝固第IX因子活性の持続時間の代替マーカーとして算出

$V_{ss}$  : 定常状態の分布容積

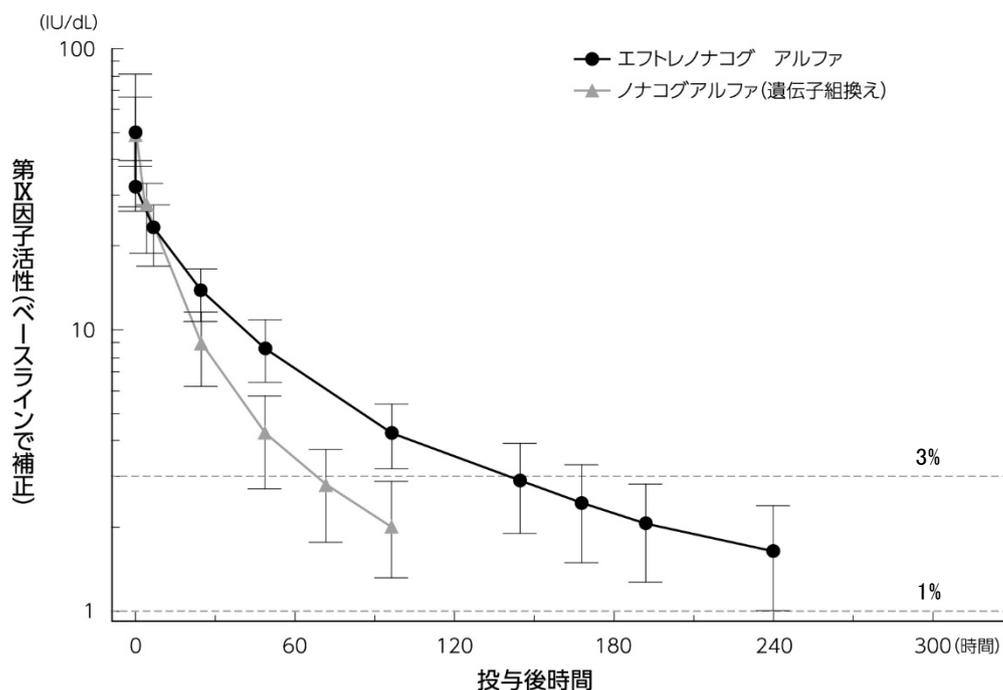
### ②反復投与（重症血友病B患者：日本人及び外国人のデータ）〔998HB102試験：B-LONG試験〕<sup>8)</sup>

治療歴のある重症血友病 B 患者 22 例（内因性血液凝固第 IX 因子活性 $\leq 2\%$ 、19 歳以上の日本人 2 例及び外国人 20 例）に本剤 50 国際単位/kg を  $10 \pm 2$  分間かけて反復静脈内投与したときの血液凝固第 IX 因子活性薬物動態パラメータを検討した。

#### ②-1：対照薬との比較（ベースライン時の単回静脈内投与における比較）

各患者は、ノナコグアルファ（遺伝子組換え）50 国際単位/kg を 10 分間かけて単回静脈内投与後、投与 96 時間後まで 8 回サンプリングした。その後、5 日間の休薬期間後に本剤の投与を開始して初回投与 240 時間後まで 10 回サンプリングし、両剤の血液凝固第 IX 因子活性薬物動態パラメータを比較検討した。2 コンパートメントモデルで解析したところ、本剤の  $C_{max}$  は投与直後（初回検体採取時である投与開始 10 分後）に認められた。また、上昇値は  $0.92$  [ (国際単位/dL) / (国際単位/kg) ]、 $t_{1/2\beta}$  は 82.1 時間であった（いずれも幾何平均値）。

ベースライン値で補正した血液凝固第IX因子活性の経時的推移〔重症血友病B患者〕<sup>20)</sup>



## VII. 薬物動態に関する項目

### 単回静脈内投与時の血液凝固第IX因子活性薬物動態パラメータ（2コンパートメントモデル） 〔重症血友病B患者〕

薬物動態パラメータ (n=22)	本剤	ノナコグアルファ (遺伝子組換え)	個体内比 <sup>※</sup>
C <sub>max</sub> (国際単位/dL)	40.81 (33.60, 49.58)	43.08 (36.69, 50.59)	0.95 (0.81, 1.11)
AUC/投与量 [ (国際単位・時間/dL) / (国際単位/kg) ]	31.32 (27.88, 35.18)	15.77 (14.02, 17.74)	1.99 (1.82, 2.17)
t <sub>1/2α</sub> (時間)	5.03 (3.20, 7.89)	2.41 (1.62, 3.59)	2.09 (1.18, 3.68)
t <sub>1/2β</sub> (時間)	82.12 (71.39, 94.46)	33.77 (29.13, 39.15)	2.43 (2.02, 2.92)
CL (mL/時間/kg)	3.19 (2.84, 3.59)	6.34 (5.64, 7.13)	0.50 (0.46, 0.55)
MRT (時間)	98.60 (88.16, 110.29)	41.19 (35.98, 47.15)	2.39 (2.12, 2.71)
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	314.8 (277.8, 356.8)	261.1 (222.9, 305.9)	1.21 (1.06, 1.38)
上昇値 [ (国際単位/dL) / (国際単位/kg) ]	0.92 (0.77, 1.10)	0.95 (0.81, 1.10)	0.97 (0.84, 1.12)
Time1% (日)	11.22 (10.20, 12.35)	5.09 (4.58, 5.65)	2.21 (2.04, 2.39)
Time3% (日)	5.77 (5.07, 6.57)	2.83 (2.57, 3.12)	2.04 (1.87, 2.21)

幾何平均値 (95%信頼区間)

※：ベースライン時の本剤/ノナコグアルファ（遺伝子組換え）として算出

#### ②-2：反復投与による比較（ベースライン時と投与開始26週後の比較）

本剤のベースライン時と投与開始26週後の血液凝固第IX因子活性薬物動態パラメータを比較検討した。2コンパートメントモデルで解析したところ、ベースライン時と反復投与後（投与開始26週後）の主要な薬物動態パラメータの幾何平均値の差は10%以下であった。

### 反復静脈内投与時の血液凝固第IX因子活性薬物動態パラメータ（2コンパートメントモデル） 〔重症血友病B患者〕

薬物動態パラメータ (n=21) <sup>※1</sup>	ベースライン時	反復投与後	個体内比 <sup>※2</sup>
C <sub>max</sub> (国際単位/dL)	41.23 (33.64, 50.53)	39.46 (34.76, 44.79)	1.04 (0.87, 1.26)
AUC/投与量 [ (国際単位・時間/dL) / (国際単位/kg) ]	31.40 (27.79, 35.48)	34.44 (30.49, 38.89)	0.91 (0.82, 1.02)
t <sub>1/2α</sub> (時間)	4.88 (3.05, 7.82)	5.70 (3.71, 8.75)	0.86 (0.46, 1.60)
t <sub>1/2β</sub> (時間)	82.25 (70.99, 95.30)	88.37 (75.12, 103.96)	0.93 (0.76, 1.14)
CL (mL/時間/kg)	3.19 (2.82, 3.60)	2.90 (2.57, 3.28)	1.10 (0.98, 1.22)
MRT (時間)	98.85 (87.87, 111.19)	106.49 (94.56, 119.93)	0.93 (0.81, 1.07)
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	314.8 (276.0, 359.1)	309.2 (268.1, 356.6)	1.02 (0.91, 1.13)
上昇値 [ (国際単位/dL) / (国際単位/kg) ]	0.93 (0.77, 1.12)	0.90 (0.81, 1.01)	1.03 (0.88, 1.21)
Time1% (日)	11.24 (10.16, 12.43)	12.25 (11.16, 13.45)	0.92 (0.83, 1.02)
Time3% (日)	5.77 (5.03, 6.61)	6.23 (5.55, 7.00)	0.92 (0.83, 1.03)

幾何平均値 (95%信頼区間)

※1：ベースライン時及び反復投与後の本剤の薬物動態プロファイルが評価可能な患者

※2：本剤のベースライン時/反復投与後（投与開始26週後）として算出

## VII. 薬物動態に関する項目

### ②-3：人種による比較（日本人患者と外国人患者の比較）

同臨床試験〔998HB102 試験：B-LONG 試験〕において、日本人患者 6 例（本剤 50 及び 100 国際単位/kg を  $10 \pm 2$  分間かけて反復静脈内投与）のベースライン時における本剤の薬物動態パラメータが評価された。ノンコンパートメントモデルで解析したところ、日本人患者\*と外国人患者の主要な薬物動態パラメータに明らかな違いは認められなかった。

※：日本人患者の投与量は 50 及び 100 国際単位/kg が混在しているため、薬物動態プロファイルは投与量を 50 国際単位/kg に正規化した。

#### ベースライン時の血液凝固第Ⅲ因子活性薬物動態パラメータ（ノンコンパートメントモデル） 〔日本人及び外国人の重症血友病B患者〕

薬物動態パラメータ	日本人患者* <sup>1</sup> (n=6)	外国人患者* <sup>2</sup> (n=20)
AUC/投与量 〔(国際単位・時間/dL) / (国際単位/kg) 〕	30.14 (23.55、38.57)	32.25 (28.92、35.98)
t <sub>1/2</sub> (時間)	79.37 (59.39、106.08)	77.98 (69.68、87.26)
CL (mL/時間/kg)	3.32 (2.59、4.25)	3.10 (2.78、3.46)
MRT (時間)	83.46 (67.20、103.66)	96.78 (86.48、108.31)
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	276.9 (221.6、346.1)	300.1 (270.7、332.6)
上昇値 〔(国際単位/dL) / (国際単位/kg) 〕	0.92 (0.75、1.13)	0.94 (0.77、1.14)

幾何平均値 (95%信頼区間)

※1：998HB102試験（B-LONG試験）において、投与群にかかわらず、ベースライン時の本剤の薬物動態プロファイルが評価可能な日本人全患者

※2：998HB102試験（B-LONG試験）の逐次的薬物動態サブグループにおいて、本剤の薬物動態プロファイルが評価可能な外国人全患者

### ②-4：年齢による比較〔青年（12～17歳）患者と成人患者の比較〕

同臨床試験〔998HB102 試験：B-LONG 試験〕において、青年患者（12～17歳、日本人は含まない）11例（本剤 50 及び 100 国際単位/kg を  $10 \pm 2$  分間かけて反復静脈内投与）のベースライン時における本剤の薬物動態パラメータが評価された。用量相関性のない薬物動態パラメータ\*を比較検討したところ、青年患者と成人患者の薬物動態パラメータに明らかな違いは認められなかった。

※：AUC、t<sub>1/2β</sub>、CL、MRT、V<sub>ss</sub>、上昇値

### (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

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 解析方法

CL及び $V_{ss}$ は2コンパートメントモデルにより解析した。

#### (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（日本人及び外国人のデータ）<sup>8)</sup>

治療歴のある重症血友病 B 患者 22 例（内因性血液凝固第 IX 因子活性 $\leq 2\%$ 、19 歳以上の日本人 2 例及び外国人 20 例）に本剤 50 国際単位/kg を  $10 \pm 2$  分間かけて反復静脈内投与したときの CL [幾何平均値 (95%信頼区間)] は、ベースライン時 (n=22) 3.19 (2.84、3.59) mL/時間/kg、投与 26 週後 (n=21) 2.90 (2.57、3.28) mL/時間/kg であった。

#### (5) 分布容積（日本人及び外国人のデータ）<sup>8)</sup>

治療歴のある重症血友病 B 患者 22 例（内因性血液凝固第 IX 因子活性 $\leq 2\%$ 、19 歳以上の日本人 2 例及び外国人 20 例）に本剤 50 国際単位/kg を  $10 \pm 2$  分間かけて反復静脈内投与したときの  $V_{ss}$  [幾何平均値 (95%信頼区間)] は、ベースライン時 (n=22) 314.8 (277.8、356.8) mL/kg、投与 26 週後 (n=21) 309.2 (268.1、356.6) mL/kg であった。

#### (6) その他

該当しない

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

血友病 B 患者での rFIXFc の PK プロファイルの特性を十分に解析し、PK のばらつきに影響を与える人口統計学的因子及び臨床的因子を特定するため、非線形混合効果モデル (NONMEM) を用いてポピュレーション PK 解析を行った。NONMEM のデータセットには、第 1/2a 相試験及び第 3 相試験のベースラインの PK プロファイル（それぞれ 12 例及び 123 例）並びに第 3 相試験の反復投与後 26 週での経時的採血を実施した逐次的 PK サブグループの PK プロファイル（21 例）を含め、計 1400 の FIX 活性測定データを用いた。

#### (2) パラメータ変動要因

海外第 I/IIa 相臨床試験 (SYN-FIXFc-07-001 試験) 及び国際共同第 III 相臨床試験 (998HB102 試験: B-LONG 試験) のベースラインの薬物動態プロファイル（それぞれ 12 例及び 123 例）並びに 998HB102 試験の反復投与 26 週後での経時的採血を実施した逐次的薬物動態サブグループの薬物動態プロファイル（21 例）に基づいた母集団（ポピュレーション）解析を行ったと

## VII. 薬物動態に関する項目

---

ころ、判明した薬物動態に影響を与える因子は体重のみであった。また、体重を共変量としてモデルに組み入れたところ、CL及び中央コンパートメントの分布容積 ( $V_1$ ) の個体間変動の減少率はそれぞれ 3.4%及び 2.5%であった。

### 4. 吸収

該当資料なし

### 5. 分布

<参考>

$^{125}\text{I}$ -標識により本剤の活性が失活するため、分布試験を実施することができなかった。

#### (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

<参考：マウス><sup>21)</sup>

妊娠 E16KO C57BI6 HA マウスを対象として、妊娠 Day19 に rFVIII<sub>Fc</sub> を 376IU 投与し、3 時間後に胎仔の血液を採取した。FVIII の活性度を発色法によって測定したところ、胎仔の 10 検体中 9 検体から検出された。

#### (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

該当資料なし

#### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 6. 代謝

<参考>

「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」ガイドライン〔ICH S6 (R1) ガイドライン〕に従い、本剤はペプチド及びアミノ酸に分解されると考えられるため、低分子医薬品で実施されている代謝に関する試験は実施していない。

#### (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

該当資料なし

#### (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

該当資料なし

### 7. 排泄

<参考>

ICH S6 (R1) ガイドラインに従い、排泄に関する試験は実施していない。

### 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

小児患者（重症血友病 B 患者：外国人のデータ）〔9HB02PED 試験〕<sup>10)</sup>〔998HB102 試験：B-LONG 試験〕<sup>8)</sup>

治療歴のある 12 歳未満の小児重症血友病 B 患者 24 例（内因性血液凝固第 IX 因子活性 $\leq$ 2%）に本剤 50 国際単位/kg を 10 分間かけて静脈内投与したときの血液凝固第 IX 因子活性薬物動態パラメータを検討した〔9HB02PED 試験〕。また、国際共同第 III 相多施設共同非盲検試験〔998HB102 試験：B-LONG 試験〕における青年患者（12～17 歳）11 例の薬物動態パラメータも評価した。ノンコンパートメントモデルで解析したところ、12 歳未満の小児患者は青年患者及び 18 歳以上

## VII. 薬物動態に関する項目

の成人患者と比較して上昇値が低く、CLが高い傾向が認められた。

〔「V. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意（7）小児等〕の項参照〕

### 血液凝固第Ⅸ因子活性薬物動態パラメータ（ノンコンパートメントモデル）

〔小児重症血友病B患者〕

試験番号 対象	9HB02PED試験		998HB102試験 (B-LONG試験)
	6歳未満 (2~4歳、n=11)	6~12歳未満 (6~10歳、n=13)	12~17歳 (n=11)
薬物動態パラメータ			
AUC/投与量 〔(国際単位・時間/dL) / (国際単位/kg) 〕	22.71 (20.32、25.38)	28.53 (24.47、33.27)	29.50 (25.13、34.63)
t <sub>1/2</sub> (時間)	66.49 (55.86、79.14)	70.34 (60.95、81.17)	82.22 (72.30、93.50)
CL (mL/時間/kg)	4.37 (3.90、4.89)	3.51 (3.01、4.09)	3.39 (2.89、3.98)
MRT (時間)	83.65 (71.76、97.51)	82.46 (72.65、93.60)	93.46 (81.77、106.81)
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	365.1 (316.2、421.6)	289.0 (236.7、352.9)	316.8 (267.4、375.5)
上昇値 〔(国際単位/dL) / (国際単位/kg) 〕	0.59 (0.52、0.68)	0.72 (0.61、0.84)	0.85 (0.68、1.06)

幾何平均値（95%信頼区間）

## 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 患者の血中に血液凝固第IX因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。

8.3 十分な血液凝固第IX因子レベルに到達・維持していることを確認するため、必要に応じ、血漿中血液凝固第IX因子レベルをモニタリングすること。 [7.2 参照]

8.4 本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合のみに適用すること。本剤を処方する際には、使用方法等の患者教育を十分に実施したのち、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、患者又はその家族に対し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分説明し、在宅自己注射後何らかの異常が認められた場合や注射後の止血効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。適用後、在宅自己注射の継続が困難な場合には、医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。

(解説)

8.1 本剤の適応症は後天性も含めた血液凝固第IX因子欠乏患者であるため、本剤の適応症ではない第IX因子欠乏症以外の後天性血液凝固異常症などに投与される可能性を避ける必要がある。また本剤は既存の第IX因子製剤と比較して半減期が長く、個々の患者における投与量及び投与間隔について注意を要するため、本剤の投与は血友病治療の経験をもつ医師のもとで開始することが望ましいことから、一般的な注意事項として設定した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 8.2 本剤の国際共同臨床試験においてインヒビターの発生は認められていないが、市販後及び血友病 B に対する他の血液凝固第 IX 因子製剤の補充療法において、インヒビターの発生が報告されていることから設定した。本剤を投与しても、予想した血漿中血液凝固第 IX 因子レベルが得られない又は出血をコントロールできない場合には、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等の適切な臨床検査を行うことが重要である。
- 8.3 期待した止血効果を得るため、本剤投与開始後に十分な第 IX 因子レベルに到達・維持しているかを、必要に応じてモニタリングするよう設定した。必要とする第 IX 因子レベルに到達していない場合には、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、適切な処置を行うこと。
- 8.4 本項は、本剤が在宅自己注射療法（家庭療法）による使用が想定されることから、注意喚起のために設定した。

在宅自己注射療法を安全かつ効果的に維持するために最も重要なことは、適応基準の検討と患者教育である。治療としての注射が患者又はその家族の手に委ねられるということは、注射手技のみならず治療そのものについて患者又はその家族が理解・習得していなくてはならない。その内容として、薬剤の種類、効果、溶解方法、無菌操作、保存法、投与方法、投与量、投与間隔、予防方法、追加投与、副作用とその対応、廃棄法、注射記録法等があげられる。これらについて、患者又はその家族に十分な教育を行った上で、在宅自己注射療法の適応を検討する。血液凝固因子製剤の在宅自己注射時に発生が懸念される緊急性を要する有害事象として、ショック及びアナフィラキシーを含むアレルギー／過敏症反応、重症出血、不十分な止血効果、注射用量過誤などがあげられる。在宅において、患者に何らかの有害事象が発生した場合には当該医療施設へ連絡し、来院するよう指導すること。また、医療機関は患者の受け入れ態勢の確認と整備を行う必要がある。

### 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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

##### 9.1.2 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。 [9.1.3 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

急性過敏症反応の徴候及び症状を慎重に観察し、本剤投与初期には特に注意すること。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。 [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]

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(解説)

- 9.1.1 一般的な注意事項として設定した。他の血液凝固第 IX 因子製剤に関連した過敏症が報告されており、本剤においても過敏症発現のおそれがあることから、慎重に投与することが重要である。
- 9.1.2 他の血液凝固第 IX 因子製剤の海外臨床試験及び市販後において得られた安全性試験結果より、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ため、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に対する注意喚起として設定した。本剤投与初期においては、急性過敏症反応の発現リスクが高いことが報告されていることから、急性過敏症反応の徴候及び症状を注意深く観察しながら投与すること。
- 9.1.3 [9.1.2] 上記参照
- 9.1.4 本剤の国際共同臨床試験において「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、また海外では、他の遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子製剤において、市販後に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)

設定されていない

### (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回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。本剤は Fc 領域を有するため、胎盤を通過する可能性がある。また、動物実験（マウス）で胎盤通過が認められている。

(解説)

- 9.5 動物における本剤の生殖発生毒性試験は実施していないことから、本剤による生殖能力への

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。従って、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与することとした。

### (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、授乳継続又は中止を検討すること。

(解説)

9.6 動物における本剤の乳汁移行試験は実施していないことから、本剤の乳汁中への移行の有無は明らかではない。従って、授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させることとした。

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

##### 9.7.1 12歳未満の患者

投与量及び投与頻度の調節について適宜検討すること。通常よりも高い投与量及び頻回な投与が必要となる可能性がある。[16.1.2 参照]

##### 9.7.2 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)

9.7.1 小児患者（12歳未満）を対象とした本剤の第III相多施設共同非盲検試験〔9HB02PED試験：外国人のデータ〕の中間解析結果を参考に設定した。〔「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照〕

9.7.2 海外では、中心静脈カテーテルにより他の血液凝固第IX因子製剤を持続注入された患者において、血栓塞栓症事象が報告<sup>23)</sup>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。〔「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 12. その他の注意」の項参照〕

### (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)

9.8 一般的な注意事項として、高齢者で認められる生理機能の低下を考慮して設定した。

一般に高齢者では肝機能及び腎機能等の生理機能が低下していることから、医薬品の副作用が発現しやすくなる。

高齢者への投与に際しては、患者の状態を観察しながら慎重に投与することとした。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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し、適切な処置を行うこと。

(解説)

日本を含む国際共同第 III 相多施設共同非盲検試験〔998HB102 試験：B-LONG 試験〕の安全性成績を掲載した。なお、本試験で認められた副作用については「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 8. 副作用（4）副作用頻度一覧」の項に示した。

#### (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、アナフィラキシー（頻度不明）

[9.1.3 参照]

##### 11.1.2 血栓塞栓症（頻度不明）

[9.1.4、9.3、9.7.2 参照]

(解説)

11.1.1 本剤の国際共同臨床試験においてアレルギー反応は認められていないが、市販後においてアレルギー反応が報告されているため、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、あらかじめ説明しておくこと。

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 本剤の国際共同臨床試験において血栓関連事象は認められていないが、他の血液凝固第 IX 因子製剤の海外の市販後において血栓塞栓症が報告されているため、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、血栓塞栓症が疑われる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。

また慎重投与の項目にも記載したが、血栓塞栓性合併症のリスクを有する患者においては、発現の可能性が高まるおそれがあることから、十分に注意すること。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
器官別大分類	頻度		
	1%～2%未満	1%未満	頻度不明
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、味覚異常	
胃腸障害	口の錯感覚	呼気臭	
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労、注入部位疼痛	
心臓障害		動悸	
腎および尿路障害	閉塞性尿路疾患	血尿、腎仙痛	
血管障害		低血圧	
代謝および栄養障害		食欲減退	
血液およびリンパ系障害			第IX因子抑制

(解説)

日本人を含む国際共同第III相多施設共同非盲検試験〔998HB102試験：B-LONG試験〕と海外第III相多施設共同非盲検試験〔9HB02PED試験〕、および日本人を含む国際共同第III相多施設共同非盲検長期投与試験〔9HB01EXT試験〕（2015年11月現在、試験継続中）における安全性評価対象153例で認められた副作用を、種類別及び発現頻度別に掲載した。

第IX因子抑制：国内製造販売後に、海外臨床試験で報告され、企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）が改訂されたことに伴い、追記した。血液凝固第IX因子製剤の治療歴のない血友病B患者における海外臨床試験〔998HB303試験〕において33例中1例（3.0%）に発現が認められた。

### 副作用頻度一覧表等

#### 副作用発現率

日本を含む国際共同第III相多施設共同非盲検試験〔998HB102試験：B-LONG試験〕

安全性評価対象例数		119例*
副作用発現例数（%）		10（8.4）
器官別大分類	基本語	発現例数（%）
神経系障害	頭痛	2（1.7）
	浮動性めまい	1（0.8）
	味覚異常	1（0.8）
胃腸障害	口の錯感覚	2（1.7）
	呼気臭	1（0.8）
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	1（0.8）
	注入部位疼痛	1（0.8）
心臓障害	動悸	1（0.8）
腎および尿路障害	閉塞性尿路疾患	1（0.8）
血管障害	低血圧	1（0.8）

MedDRA ver.15.0（承認時集計）

※：治療歴があり、定期的な投与（週1回又は投与間隔個別化）又は急性出血の補充療法を受けた患者

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

#### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与後の血液凝固第IX因子活性の測定において、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）試薬の種類が、測定結果に影響を与える可能性がある。カオリンを含む aPTT 試薬を用いた凝固一段法では、測定結果がみかけ上、低値を示すことがあるので注意すること。

[7.2 参照]

（解説）

aPPT 試験はフィブリン形成までの凝固反応全体を含むため、個別の試験と比較して様々な影響を受ける。血液凝固因子の欠乏により凝固時間が延長するが、他の凝固因子活性の上昇に補われ、正常な凝固時間を示す場合がある。同様に、凝固時間を短縮させる傾向のある活性仲介物質により、aPTT が延長し正常値を示すことがある。複数因子の微量な欠乏は、aPTT 延長に加算的な影響をもたらす可能性がある。

カオリンを含む aPTT 試薬を用いた凝固一段法では、測定結果がみかけ上、低値を示すことがあるため注意すること。

### 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 本剤及び添付溶解液を冷所保存している場合、調製前に室温に戻しておくこと。

14.1.2 添付された溶解液のみ使用すること。本剤に溶解液全量を加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）。

14.1.3 他の製剤と混合しないこと。

14.1.4 溶解した液を注射器に移す場合、フィルター付バイアルアダプターを用いること。

14.1.5 溶解した液は、室温（30℃まで）で6時間保存することができる。6時間以内に使用されない場合は、廃棄すること。

14.1.6 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。

14.1.7 未使用の場合、室温（30℃まで）で保存することもできる。室温で保存した場合には、使用期限を超えない範囲で6ヵ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないこと。

##### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 他剤と同じチューブを使用しないこと。また、他剤に使用した容器で、本剤と希釈液を混合しないこと。

14.2.2 溶解した液は、無色～微黄褐色を呈する、澄明～微乳白色である。沈殿又は濁りが認められる場合、使用しないこと。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。

14.3.2 光の影響を防ぐために、薬剤バイアルは外箱に入れた状態で保存すること。

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

(解説)

14.1.1 注射部位疼痛等の発生を防ぐために、本剤を冷所で保存していた場合は、調整前に、本剤及び添付溶解液を室温に戻すこと。

14.1.2 本剤は凍結乾燥した製剤で、溶解液が添付されている。医療過誤を避けるため、添付の溶解液全量で溶解して使用すること。溶解する際は激しく振とうせず、静かに円を描くように回して溶解すること。

14.1.3 他の製剤との混合や配合変化に関するデータがない。そのため配合変化が起こる可能性や効果に影響する可能性があるため、他の製剤との混合は避けること。

14.1.4 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を用いてバイアルから抜き取ること。

14.1.5 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。本剤は添付溶解液で溶解後6時間まで、安定であることが確認されている。

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

14.1.7 本剤の貯法は「凍結を避け、2～8℃で遮光して保存」だが、家庭で保存する場合は、室温（30℃まで）で保存することもできる。

本剤を室温で6ヵ月間保存した結果、安定であることが確認された。ただし、再び冷蔵庫に戻した場合の安定性は確認されていない。温度の変化が安定性に影響を与える可能性があるため、室温で保存した後に再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。

14.2.1 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、他剤に使用した容器で本剤と希釈液を混合しないこと。

14.2.2 本剤の溶解後の液は無色～微黄褐色を呈する、澄明～微乳白色である。完全に溶けなかった場合や浮遊物がある又は変色している場合は、使用しないこと。

溶解後に凍結した場合も、使用を避けること。凍結により成分が変化している可能性がある。

14.3.1 本剤は主治医の指導に基づく在宅治療が認められている。家庭での保管に際しては、当該患者及び保護者以外の家族の誤用を避けるため、十分注意するよう、指導すること。

14.3.2 本剤は光により成分が変化する可能性があるため、外箱に入れた状態で保存する。

14.3.3 使用済みの針、バイアル、注射器等は医療廃棄物に該当することから、各医療機器の廃棄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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 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<sup>22)</sup>。

15.1.2 他の血液凝固第IX因子製剤において、中心静脈カテーテルを用いた持続注入により血栓症が報告されている<sup>23)</sup>。

(解説)

15.1.1 海外におけるネフローゼ症候群の発現に関する報告<sup>22)</sup>に基づき、本項を設定しました。本剤による免疫寛容導入療法を実施する際は、血友病治療に十分な知識及び経験をもつ医師のもとで実施するようにしてください。

15.1.2 海外では、中心静脈カテーテルにより他の血液凝固第IX因子製剤を持続注入された患者において、血栓塞栓症事象が報告<sup>23)</sup>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実施する際は、血友病治療に十分な知識及び経験をもつ医師の下で実施すること。

#### (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

心血管系、呼吸器系又は中枢神経系に対する本剤の影響を検討するための独立した安全性薬理試験は実施していない。しかし、実施された3つの反復投与毒性試験（SDラット及びカニクイザル）において、中枢神経系及び呼吸器系への作用を示唆する一般症状の変化は認められなかった。また、カニクイザル反復投与毒性試験では心電図（ECG）への影響も観察されなかった。

〔「Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 (2)反復投与毒性試験」の項参照〕

#### (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

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

動物種 (n/群)	投与期間	被験物質	投与量 (国際単位/kg) ／投与方法	試験結果
SDラット(雌雄各10~15)	4日ごと、4週間(計8回) + 4週間回復	エフトレノ ナコグ ア ルファ(遺伝子組換え)凍結液剤	0、50、200、 1,000 <sup>※</sup> ／静脈内	無毒性量： 1,000国際単位/kg
カニクイザル(雌雄各3~5)	週1回、5週間(計5回) + 4週間回復			無毒性量： 1,000国際単位/kg
カニクイザル(雌雄各4~6)	週1回、27週間(計27回) + 4週間回復			無毒性量： 1,000国際単位/kg 1,000国際単位/kg(雄n=2) で軽度かつ一過性の過敏反応(顔面、耳、鼻及び陰嚢に赤色斑)が観察されたが、試験終了前に消失した

※：臨床用量の10倍に相当

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

### (6) 局所刺激性試験

動物種 (n/群)	投与方法	被験物質	投与量 (国際単位/kg)	試験結果
NZWウサギ (雄10)	単回 静脈内及び 静脈周囲	エフトレノナコグ アルファ (遺伝子組 換え) 凍結液剤又は 凍結乾燥剤	凍結液剤: 0 (右耳) 及び 110 (左耳) 凍結乾燥剤: 0 (右耳) 及 び198 (左耳)	投与部位に所 見はみられな かった

また、実施された3つの反復投与毒性試験 (SD ラット及びカニクイザル) において、静脈内投与部位の剖検及び病理組織学的検査所見から、局所刺激性は認められなかった。

〔「Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 (2)反復投与毒性試験」の項参照〕

### (7) その他の特殊毒性

血栓形成能 (Wessler うっ血血栓症モデル)

動物種 (n/群)	投与方法	被験物質	投与量 (国際単位/kg)	試験結果
NZWウサギ (雄6)	単回静脈内	エフトレノナコグ アルファ (遺伝子組 換え) 凍結液剤	50、200、987	血栓形成作用 の増強はみら れなかった
		エフトレノナコグ アルファ (遺伝子組 換え) 凍結乾燥剤	50、200、1,000 <sup>※</sup>	

※: 臨床用量の10倍に相当

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：オルプロリクス®静注用 250 : 生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
オルプロリクス®静注用 500 : 生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
オルプロリクス®静注用 1000 : 生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
オルプロリクス®静注用 2000 : 生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
オルプロリクス®静注用 3000 : 生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
オルプロリクス®静注用 4000 : 生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること。

有効成分：エフトレノナコグ アルファ（遺伝子組換え）：生物由来成分

### 2. 有効期間

有効期間：主剤 48 箇月、添付溶解液 60 箇月

### 3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は、遮光して保存すること。

### 5. 患者向け資材

1)患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

2)医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR

<https://e-mr.sanofi.co.jp/>

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：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、ノナコグアルファ（遺伝子組換え）

### 7. 国際誕生年月日

2014 年 3 月 20 日（カナダ）

## X. 管理的事項に関する項目

### 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
オルプロリクス®静注用250	2014年7月4日	22600AMX00753000	2015年5月29日	2014年7月27日
オルプロリクス®静注用500	2014年7月4日	22600AMX00754000	2014年9月2日	2014年9月9日
オルプロリクス®静注用1000	2014年7月4日	22600AMX00755000	2014年9月2日	2014年9月9日
オルプロリクス®静注用2000	2014年7月4日	22600AMX00756000	2014年9月2日	2014年9月9日
オルプロリクス®静注用3000	2014年7月4日	22600AMX00757000	2014年9月2日	2014年9月9日
オルプロリクス®静注用4000	2018年3月15日	23000AMX00440000	2018年5月30日	2018年5月30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（令和5年）6月28日

再審査結果内容：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該当しない。

### 11. 再審査期間

8年間（2014年7月4日～2022年7月3日）

### 12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

## X. 管理的事項に関する項目

### 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
オルプロリクス®静注用 250	6343441D5023	6343441D5023	124265203	622426501
オルプロリクス®静注用 500	6343441D1028	6343441D1028	123641503	622364101
オルプロリクス®静注用 1000	6343441D2024	6343441D2024	123642203	622364201
オルプロリクス®静注用 2000	6343441D3020	6343441D3020	123643903	622364301
オルプロリクス®静注用 3000	6343441D4027	6343441D4027	123644603	622364401
オルプロリクス®静注用 4000	6343441D6020	6343441D6020	126087802	622608701

### 14. 保険給付上の注意

血友病治療においては、通常の医療保険に加え、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。

本剤は、在宅自己注射指導管理料の対象薬剤である。

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) Skinner MW: Haemophilia 2012; 18 Suppl4: 1-12 (PMID : 22726075)
- 2) Report on the Annual Global Survey 2016 is published by the World Federation of Hemophilia. 2017
- 3) 「血液凝固異常症のQOLに関する研究」平成22年度調査報告書. 2011
- 4) 「血液凝固異常症のQOLに関する研究」平成23年度調査報告書. 2012
- 5) Roberts H., et al.: Hematol. Oncol. Clin. North Am 1993; 7: 1269-1280 (PMID : 8294316)
- 6) Srivastava A., et al.: Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2012; 19: e1-47 (PMID : 22776238)
- 7) Hemophilia of Georgia. Protocols for the treatment of hemophilia and von Willebrand disease. Treatment of Hemophilia [Internet] . 2008 ; No.14
- 8) 社内資料：国際共同第III相臨床試験（2014年7月3日承認，CTD2.7.3）
- 9) 社内資料：海外第I/IIa相臨床試験（2014年7月3日承認，CTD2.7.6）
- 10) 社内資料：海外第III相（小児）：9HB02PED試験（2014年7月3日承認，CTD2.7.6）
- 11) Roopenian DC., et al.: Nat Rev Immunol 2007; 7: 715-725 (PMID : 17703228)
- 12) 社内資料：凝固活性 [テンナーゼ複合体形成を利用したFXa生成試験] (*in vitro*)（2014年7月3日承認，CTD2.4.2.1）
- 13) 社内資料：FcRnに対する結合親和性 (*in vitro*)（2014年7月3日承認，CTD2.6.2.2）
- 14) 社内資料：血漿の凝固活性（血友病Bマウス）（2014年7月3日承認，CTD2.6.2.2）
- 15) 社内資料：血漿及び全血の凝固活性（血友病Bイヌ）（2014年7月3日承認，CTD2.6.2.2）
- 16) 社内資料：止血作用：尾切断後の失血量を指標とした検討（血友病Bマウス）（2014年7月3日承認，CTD2.6.2.2）
- 17) 社内資料：出血予防作用：尾静脈切断後の死亡及び再出血抑制作用を指標とした検討（血友病Bマウス）（2014年7月3日承認，CTD2.6.2.2）
- 18) Björkman S, et al.: Eur J Clin Pharmacol 2012; 68: 969-977 (PMID : 22281721)
- 19) Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/08/WC500109691.pdf#search='Guideline+on+clinical+investigation+of+recombinant+and+human+plasma+derived+factor+IX+products'](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109691.pdf#search='Guideline+on+clinical+investigation+of+recombinant+and+human+plasma+derived+factor+IX+products')>（2021/10/1アクセス）
- 20) Powell JS., et al.: N Engl J Med. 2013; 369: 2313-2323 (PMID : 24304002)
- 21) 社内資料：遺伝子組換え血液凝固第VIII因子Fc領域融合タンパク質が血友病Aマウスの胎盤經由で移行することによる血液凝固第VIII因子耐性の誘導
- 22) Ewenstein BM., et al.: Blood 1997; 89: 1115-1116 (PMID : 9028348)
- 23) Valentino LA., et al.: Venous access in the management of hemophilia. 2011 (PMID : 21030121)

### 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

2014年3月に、米国およびカナダで承認された。

米国の添付文書

(2021年10月現在)

国名	米国
販売名	ALPROLIX®
会社名	Biogen Idec, Inc.
承認年月	2014年3月
剤形規格	ALPROLIX® is available as a lyophilized powder in single-use vials containing nominally 250, 500, 1000, 2000, 3000, or 4000 international units (IU).
効能又は効果	<p><b>INDICATIONS AND USAGE</b> ALPROLIX®, Coagulation Factor IX (Recombinant), Fc Fusion Protein, is a recombinant DNA derived coagulation Factor IX concentrate indicated in adults and children with hemophilia B for:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• On-demand treatment and control of bleeding episodes,</li> <li>• Perioperative management of bleeding,</li> <li>• Routine prophylaxis to reduce the frequency of bleeding episodes.</li> </ul> <p><i>Limitation of Use</i> ALPROLIX® is not indicated for induction of immune tolerance in patients with hemophilia B.</p>
用法及び用量	<p><b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b> For intravenous use after reconstitution only 2.1 Dosing Guidelines</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Initiate treatment with ALPROLIX® under the supervision of a qualified healthcare professional experienced in the treatment of hemophilia B.</li> <li>• Dose and duration of treatment depend on the severity of the Factor IX deficiency, the location and extent of bleeding, the individual patient's pharmacokinetic profile, and/or the patient's clinical condition.</li> <li>• Patients may vary in their pharmacokinetic (e.g., half-life, <i>in vivo</i> recovery) and clinical responses. Base the dose and frequency of ALPROLIX® on the individual clinical response.</li> <li>• More frequent or higher doses may be needed in children &lt; 12 years of age, especially in children &lt; 6 years of age. For patients 12 years of age or older, age-based dose adjustment is not usually required.</li> <li>• In addition to the nominal (target) potency the actual Factor IX potency in international units (IU), determined by the quality control laboratory at product release, is stated on each ALPROLIX® vial label. ALPROLIX® potency is assigned using a validated <i>in vitro</i>, activated partial thromboplastin time (aPTT)-based, one-stage clotting assay calibrated against the World Health Organization (WHO) international standard for Factor IX concentrates.</li> <li>• Factor IX activity measurements in the clinical laboratory may be affected by the type of aPTT reagent or laboratory standard used.</li> </ul> <p>On average, one IU of ALPROLIX® per kg body weight increases the circulating level of Factor IX by approximately 1% [IU/dL] in adults and children ≥6 years of age and by 0.6% [IU/dL] in children under 6 years of age. Estimate the required dose or the expected <i>in vivo</i> peak increase in Factor IX level expressed as IU/dL (or % of normal) using the following formulas:</p> $\text{IU/dL (or \% of normal)} = \frac{[\text{Total Dose (IU)}/\text{Body Weight (kg)}] \times \text{Recovery (IU/dL per IU/kg)}}{\text{OR}}$ $\text{Dose (IU)} = \frac{\text{Body Weight (kg)} \times \text{Desired Factor IX Rise (IU/dL or, \% of normal)} \times \text{Reciprocal of Recovery (IU/kg per IU/dL)}}{\text{OR}}$ <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consider determining the patient's <i>in vivo</i> recovery [in IU/dL per IU/kg] prior to elective major surgery and verify that the target Factor IX level has been achieved prior to major surgery and for major bleeds.</li> </ul>

## XII. 参考資料

用法及び用量

### On-demand Treatment and Control of Bleeding Episodes

ALPROLIX<sup>®</sup> dosing for on-demand treatment and control of bleeding episodes is provided in Table 1.

**Table 1: Dosing Targets for Control of Bleeding Episodes**

Type of Bleeding	Circulating Factor IX Level Required (IU/dL or % of normal)	Dosing Interval (hours)
<b>Minor and Moderate</b> For example: Uncomplicated hemarthroses, superficial muscle (except iliopsoas) without neurovascular compromise, superficial soft tissue, mucous membranes	30–60	Repeat every 48 hours if there is further evidence of bleeding.
<b>Major</b> For example: Iliopsoas and deep muscle with neurovascular injury, or substantial blood loss; Pharyngeal, retropharyngeal, retroperitoneal, CNS	80–100	Consider a repeat dose after 6–10 hours and then every 24 hours for the first 3 days. Due to the long half-life of ALPROLIX <sup>®</sup> , the dose may be reduced and frequency of dosing may be extended after day 3 to every 48 hours or longer until bleeding stops and healing is achieved.

### Perioperative Management of Bleeding

ALPROLIX<sup>®</sup> dosing for perioperative management is provided in Table 2.

**Table 2: Dosing Targets for Perioperative Management**

Type of Surgery	Circulating Factor IX Level Required (IU/dL or % of normal)	Dosing Interval (hours)
<b>Minor</b> (including uncomplicated dental extraction)	50–80	A single infusion may be sufficient. Repeat as needed after 24–48 hours until bleeding stops and healing is achieved.
<b>Major</b>	60–100 (initial level)	Consider a repeat dose after 6–10 hours and then every 24 hours for the first 3 days. Due to the long half-life of ALPROLIX <sup>®</sup> , the dose may be reduced and frequency of dosing in the post-surgical setting may be extended after day 3 to every 48 hours or longer until bleeding stops and healing is achieved.

### Routine Prophylaxis

- The recommended starting regimens for adults and adolescents  $\geq 12$  years of age are either 50 IU/kg once weekly, or 100 IU/kg once every 10 days.
- For children  $< 12$  years of age, start with 60 IU/kg once weekly.
- Adjust dosing regimen based on individual response. More frequent or higher doses may be needed in children  $< 12$  years of age, especially in children  $< 6$  years of age.

## XII. 参考資料

なお、本邦で承認されている「効能又は効果」、「用法及び用量」は以下の通りである。

効能又は効果	血液凝固第IX因子欠乏患者における出血傾向の抑制
用法及び用量	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、数分かけて緩徐に静脈内に注射する。 通常、1回体重1kg当たり50国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。 定期的に投与する場合、通常、体重1kg当たり50国際単位を週1回投与、又は100国際単位を10日に1回投与から開始する。 以降の投与量及び投与間隔は患者の状態に応じて適宜調節するが、1回の投与量は体重1kg当たり100国際単位を超えないこと。

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦への投与に関する情報

【米国の添付文書の記載】

USE IN SPECIFIC POPULATIONS [Pregnancy]

#### Risk Summary

There are no studies of ALPROLIX<sup>®</sup> use in pregnant women to inform a drug-associated risk.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown; however, the background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2-4% and of miscarriage is 15-20% of clinically recognized pregnancies.

Animal reproductive and developmental toxicity studies have not been conducted with ALPROLIX<sup>®</sup>. In a placental transfer study, ALPROLIX<sup>®</sup> was detected in murine fetal blood samples at approximately 2.6% of the maternal blood levels (range, 1.7% to 3.3%), 3 to 4 hours following dosing of pregnant mice with 3.3 to 6.6 times the clinical dose of 50 to 100 IU/kg ALPROLIX<sup>®</sup>.

It is not known whether ALPROLIX<sup>®</sup> can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. If ALPROLIX<sup>®</sup> is clearly needed to treat a pregnant woman, advise the patient that the risks to the mother and to the fetus are unknown.

#### Data

##### *Animal Data*

Pregnant, genetically-modified, FIX-deficient mice (HemB mice) were injected intravenously with a single dose of 330 IU/kg ALPROLIX<sup>®</sup> at the end of pregnancy on Gestation Day 18, or with repeat doses of 330 IU/kg ALPROLIX<sup>®</sup> on Gestation Days 18 and 20. Blood samples were collected from the maternal mice and the fetuses after dosing, and FIX activity was measured in both maternal and fetal plasma using a FIX chromogenic assay. After dosing pregnant HemB mice with ALPROLIX<sup>®</sup>, FIX activity in fetal blood was approximately 2.6% of the maternal blood levels, suggesting that placental transfer of ALPROL

## XII. 参考資料

<オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) (2021年10月現在) > : C

Animal reproductive studies have not been conducted with ALPROLIX. Based on the rare occurrence of haemophilia B in women, experience regarding the use of factor IX during pregnancy and breastfeeding is not available. It is not known whether ALPROLIX can affect reproductive capacity. Fc fusion products, including eftrenonacog alfa, may pass through the placenta. The effects on the developing foetus are unknown. ALPROLIX should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk.

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る。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

#### 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回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。本剤は Fc 領域を有するため、胎盤を通過する可能性がある。また、動物実験 (マウス) で胎盤通過が認められている。

#### 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、授乳継続又は中止を検討すること。

### (2) 小児等への投与に関する情報

#### 【米国の添付文書の記載】

#### USE IN SPECIFIC POPULATIONS [Pediatric Use]

Safety, efficacy, and pharmacokinetics of ALPROLIX® have been evaluated in previously treated patients from the adult and adolescent study (12 to <17 years of age) and from the pediatric study (1 to 11 years of age).

No dose adjustment is required for adolescents. Children under 12 years of age may have higher Factor IX body weight-adjusted clearance and lower recovery. More frequent or higher doses may be needed in children <12 years of age. When calculating target peak doses for treatment of bleeding or surgery, use the average in vivo recovery value of 0.6 IU/dL per IU/kg, or individually determined in vivo recovery, for children under 6 years of age.

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る。

#### 9.7 小児等

##### 9.7.1 12歳未満の患者

投与量及び投与頻度の調節について適宜検討すること。通常よりも高い投与量及び頻回な投与が必要となる可能性がある。 [16.1.2 参照]

##### 9.7.2 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]

## XII. 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

該当資料なし

