

## 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因子アルブミン融合タンパク質製剤  
アルブトレペノナコグ アルファ（遺伝子組換え）

**イデルビオン®静注用250**  
**イデルビオン®静注用500**  
**イデルビオン®静注用1000**  
**イデルビオン®静注用2000**  
**イデルビオン®静注用3500**  
**IDELVION™ I.V. Injection**

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 <sup>注)</sup> 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること		
規格・含量	イデルビオン®静注用 250 1バイアル中 アルブトレペノナコグ アルファ（遺伝子組み換え） 250 国際単位 イデルビオン®静注用 500 1バイアル中 アルブトレペノナコグ アルファ（遺伝子組み換え） 500 国際単位 イデルビオン®静注用 1000 1バイアル中 アルブトレペノナコグ アルファ（遺伝子組み換え） 1000 国際単位 イデルビオン®静注用 2000 1バイアル中 アルブトレペノナコグ アルファ（遺伝子組み換え） 2000 国際単位 イデルビオン®静注用 3500 1バイアル中 アルブトレペノナコグ アルファ（遺伝子組み換え） 3500 国際単位		
一般名	和名：アルブトレペノナコグ アルファ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Albutrepenonacog 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		250 国際単位、500 国際単位、 1000 国際単位、2000 国際単位	3500 国際単位
	製造販売承認年月日	2016年 9月 28日	2019年 8月 21日
	薬価基準収載年月日	2016年 11月 18日	2019年 11月 27日
	販売開始年月日	2016年 11月 29日	2019年 12月 3日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売（輸入）：CSL ベーリング株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	CSL ベーリング株式会社 くすり相談窓口 TEL：0120-534-587 通常受付：月曜日から金曜日 9:00～17:00（祝日・会社休日を除く） 時間外受付：月曜日から金曜日 17:00～19:00（祝日・会社休日を除く） 土曜日 9:00～17:00（祝日・会社休日を除く） URL： <a href="https://www.cslobehring.co.jp/">https://www.cslobehring.co.jp/</a>		

本 IF は 2020 年 8 月改訂（第 1 版）の添付文書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で確認してください。

# IF 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（<http://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・表現には薬機法の広告規則や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、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 を活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 …………… 2
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 …………… 3
6. RMPの概要 …………… 3

## II. 名称に関する項目

1. 販売名 …………… 4
2. 一般名 …………… 4
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

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 …………… 6

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 …………… 7
2. 製剤の組成 …………… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量 …………… 7
4. 力価 …………… 7
5. 混入する可能性のある夾雑物 …………… 7
6. 製剤の各種条件下における安定性 …………… 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 …………… 9
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …………… 10
9. 溶出性 …………… 10
10. 容器・包装 …………… 10
11. 別途提供される資材類 …………… 10
12. その他 …………… 10

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 …………… 11
2. 効能又は効果に関連する注意 …………… 11
3. 用法及び用量 …………… 11
4. 用法及び用量に関連する注意 …………… 12
5. 臨床成績 …………… 14

## 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 …………… 44
2. 薬理作用 …………… 44

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 …………… 53
2. 薬物速度論的パラメータ …………… 54
3. 母集団(ポピュレーション)解析 …………… 55
4. 吸収 …………… 55
5. 分布 …………… 55
6. 代謝 …………… 56
7. 排泄 …………… 56
8. トランスポーターに関する情報 …………… 57
9. 透析等による除去率 …………… 57
10. 特定の背景を有する患者 …………… 57
11. その他 …………… 57

## 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 …………… 58
2. 禁忌内容とその理由 …………… 58
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 …………… 58
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 …………… 58
5. 重要な基本的注意とその理由 …………… 58
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 …………… 59
7. 相互作用 …………… 63
8. 副作用 …………… 63
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 …………… 65
10. 過量投与 …………… 67
11. 適用上の注意 …………… 67
12. その他の注意 …………… 68

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 …………… 69
2. 毒性試験 …………… 69

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 …………… 71
2. 有効期間 …………… 71
3. 包装状態での貯法 …………… 71

4. 取扱い上の注意	71
5. 患者向け資材	71
6. 同一成分・同効薬	71
7. 国際誕生年月日	71
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	72
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	72
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	72
11. 再審査期間	72
12. 投薬期間制限に関する情報	72
13. 各種コード	72
14. 保険給付上の注意	73

## XI. 文 献

1. 引用文献	74
2. その他の参考文献	75

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	76
2. 海外における臨床支援情報	78

## 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	80
2. その他の関連資料	80
3. 文献請求先	80

## 略 語 表

略語・略号	英語	日本語
ABR	Annualized bleeding rate	年間出血回数
AE	Adverse event	有害事象
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AsBR	Annualized spontaneous bleeding rate	自然出血の年間出血回数
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC <sub>0-inf</sub>	AUC extrapolated to infinity	0 時間から無限時間までの血中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-t</sub>	AUC to the last sample with quantifiable drug concentration	0 時間から最終定量可能時間までの血中濃度－時間曲線下面積
CI	Confidence intervals	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
C <sub>max</sub>	Observed maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
ED	Exposure day	投与日
FIX	Factor IX	第IX因子
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IR	Incremental recovery recorded 30 minutes after injection	投与から 30 分後に記録された生体内回収率
IU	International units	国際単位
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
pdFIX	Plasma-derived factor IX	血漿由来第IX因子
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PP	Per protocol	治験実施計画書に適合した
PT	Preferred term	基本語
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SD	Standard deviation	標準偏差
SOC	System organ class	器官別大分類
t <sub>1/2</sub>	Half-life	血中半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
T <sub>max</sub>	Time to C <sub>max</sub>	最高血中濃度到達時間
V <sub>ss</sub>	Volume of distribution at steady-state	定常状態の分布容積
V <sub>Z</sub>	Volume of distribution	分布容積
WBCT	Whole blood clotting time	全凝固時間

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

血友病 B [血液凝固第IX因子 (factor IX : FIX) 欠乏症] は、X 染色体連鎖劣性遺伝性の出血性疾患であり、FIX タンパク質の欠損又は機能低下により生じる希少疾患である。FIX を補充することで FIX レベルを上昇させ、血液凝固因子の欠乏を一時的に補正し、出血を予防する補充療法が標準的な治療方法である。

FIX 製剤による定期的な投与 (定期補充療法) は、血液凝固因子レベルを一定以上に保つことで、自然出血を防ぎ、関節症の予防が期待できるが、FIX 活性の「トラフ値を 1%以上維持すること」が血友病の重症度を下げ、後遺症や合併症を予防するために重要であった。

FIX 製剤は定期補充療法及び周術期を含む出血エピソードに対する急性期の治療に適応されているが、頻回注射による患者負担を軽減するために、投与間隔を長くしても高い FIX 活性トラフ値を維持でき、効果が持続する FIX 補充製剤が望まれていた。

イデルピオン®静注用 [一般名：アルブトレペノナコグ アルファ (遺伝子組換え)、以下本剤] は、米国 CSL ベーリング社が静脈内投与の頻度を 7～14 日間に 1 回まで減らすことを目的として開発した遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子アルブミン融合タンパク質 (recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein : rIX-FP) であり、ヒトの FIX のシーケンスに由来するショートリンカーにより遺伝子組換えヒトアルブミンと遺伝子組換えヒト FIX を結合させた構成を有している。

本剤は、ウイルス試験、細胞培養工程における動物の血清成分を含まない培地の使用、ウイルス除去工程を経て製造することで高水準のウイルス安全性を保証している。

本剤の臨床開発プログラムでは、成人及び小児の血友病 B 患者 (FIX 活性 2%以下) を対象として 5 試験が実施された。日本人への投与は、国際共同第 II/III 相試験 (3001 試験) 及び第 IIIb 相継続投与試験 (3003 試験) において実施された。その結果、良好な薬物動態 (PK) プロファイルが示されるとともに、より長い投与間隔 (7 日又は 14 日に 1 回) での定期補充療法、周術期の確実な出血抑制及び止血管理、並びに急性期出血時の止血において、本剤の安全性と有効性が検証されたことから、「血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」を効能又は効果として 2016 年 9 月に承認を取得した。

今般、血友病 B 患者を対象とした国際共同第 IIIb 相試験 (3003 試験) において、75 IU/kg を 14 日に 1 回投与し、6 ヶ月以上状態が安定している 12 歳以上の患者における 100 IU/kg を 21 日に 1 回で投与する用法・用量の有効性及び安全性が示されたことから、用法・用量として、100 IU/kg の 21 日に 1 回の投与方法が追加され、2020 年 8 月に承認を取得した。

本剤は、2019 年 8 月に 3500 の剤型が追加され、現在では 250、500、1000、2000、3500 の 5 剤型が承認されており、個別治療に対し必要に応じより柔軟な治療選択が可能になっている。

なお、2016 年 1 月にカナダ、同年 3 月に米国、さらに 5 月に欧州で成人及び小児血友病 B 患者に対する適応として承認を取得している。

その後、欧州においては、添付文書に相当する製品概要 (SmPC) に、18 歳を超える患者においては、10 日、14 日間隔投与から投与間隔の延長を考慮できる旨の文言の追加記載が認められた (2020 年 6 月)。

# I. 概要に関する項目

## 2. 製品の治療学的特性

1. 定期補充療法による年間出血回数 [自然出血 (AsBR) 及び関節内出血] の中央値はいずれも 0 であった<sup>※1</sup>。
2. 小児患者の定期補充療法における AsBR の中央値は 0 であり、6 歳未満と 6～12 歳未満の間で結果に差は認められなかった<sup>※2</sup>。
3. 治療を要した出血エピソードに対する治療成功確率\*は、98.6%及び 97.2% (小児患者) であった<sup>※1,2</sup>。

\*1～2 回の投与で止血を得られる確率

4. 4 例 6 件の外科手術で本剤を投与した結果、止血効果はいずれも著効又は有効であった<sup>※1,2</sup>。
5. 治療歴のある血友病 B 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験において、安全性解析集団 63 例 (日本人患者 10 例を含む) 中 5 例 (7.9%、日本人 1 例を含む) に副作用が認められた。その主な副作用は、発疹 5 例 (7.9%)、湿疹、頭痛 2 例 (3.2%) であった<sup>※1</sup>。

本剤の臨床試験を完了した血友病 B 患者、及び緊急性のない大手術を予定している血友病 B 患者を対象とした国際共同第 III 相継続試験 (日本人 9 例を含む) において、18 歳以上の患者で本剤 100 IU/kg の 21 日に 1 回の定期的な投与を行った 11 例を含む、本試験の 12 歳以上の被験者 59 例 (日本人 9 例を含む) 中 2 例 (3.4%、日本人では発現なし) に副作用が認められた。副作用は、浮動性めまい、末梢性虚血が各 1 例 (1.7%) であった<sup>※3</sup>。

(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

※1: 12～65 歳の重症 (FIX 活性 $\leq$ 2%) 血友病 B 患者を対象とした国際多施設共同非盲検第 II/III 相試験

※2: 12 歳未満の重症 (FIX 活性 $\leq$ 2%) 血友病 B 患者を対象とした国際多施設共同非盲検第 III 相試験

※3: 12～70 歳の重症 (FIX 活性 $\leq$ 2%) 血友病 B 患者を対象とした国際多施設共同非盲検第 III 相継続試験

## 3. 製品の製剤学的特性

1. 遺伝子組換えヒトアルブミンと遺伝子組換え FIX の融合により血中半減期を延長させた。

(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)

2. 血中半減期は 104 時間、AUC<sub>0-inf</sub> は 7482 IU×時間/dL を示した<sup>※1</sup>。

(「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照)

3. FIX 活性トラフ平均値は、40 IU/kg を 7 日ごとに 1 回投与で 20.0%、75 IU/kg を 14 日ごとに 1 回投与で 12.4% であった<sup>※2</sup>。

(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)

※1: 18～65 歳の血友病 B 患者における統合 PK 解析

※2: 12～65 歳の重症 (FIX 活性 $\leq$ 2%) 血友病 B 患者を対象とした国際多施設共同非盲検第 II/III 相試験

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

# I. 概要に関する項目

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項										
<b>【重要な特定されたリスク】</b>	<b>【重要な潜在的リスク】</b>	<b>【重要な不足情報】</b>								
・インヒビターの発生	・ショック、アナフィラキシー ・血栓塞栓症	該当なし								
有効性に関する検討事項										
該当なし										
使用実態下における有効性										
該当なし										
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動								
<table border="1"> <tr> <th>医薬品安全性監視計画</th> </tr> <tr> <td>通常の医薬品安全性監視活動： ・自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行</td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動： ・使用成績調査</td> </tr> <tr> <td>有効性に関する調査・試験の計画</td> </tr> <tr> <td>該当なし</td> </tr> </table>		医薬品安全性監視計画	通常の医薬品安全性監視活動： ・自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行	追加の医薬品安全性監視活動： ・使用成績調査	有効性に関する調査・試験の計画	該当なし	<table border="1"> <tr> <th>リスク最小化計画</th> </tr> <tr> <td>通常のリスク最小化活動： ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供</td> </tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動： 該当なし</td> </tr> </table>	リスク最小化計画	通常のリスク最小化活動： ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	追加のリスク最小化活動： 該当なし
医薬品安全性監視計画										
通常の医薬品安全性監視活動： ・自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行										
追加の医薬品安全性監視活動： ・使用成績調査										
有効性に関する調査・試験の計画										
該当なし										
リスク最小化計画										
通常のリスク最小化活動： ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供										
追加のリスク最小化活動： 該当なし										

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。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

イデルビオン®静注用 250  
 イデルビオン®静注用 500  
 イデルビオン®静注用 1000  
 イデルビオン®静注用 2000  
 イデルビオン®静注用 3500

#### (2) 洋名

Idelvion™ I.V. Injection 250  
 Idelvion™ I.V. Injection 500  
 Idelvion™ I.V. Injection 1000  
 Idelvion™ I.V. Injection 2000  
 Idelvion™ I.V. Injection 3500

#### (3) 名称の由来

Ideal (理想的な)、fusion (融合技術) から Idelvion と命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

アルブトレペノナコグ アルファ (遺伝子組換え) (JAN)

#### (2) 洋名(命名法)

Albutrepenonacog Alfa (Genetical Recombination) (JAN)  
 albutrepenonacog alfa (INN)

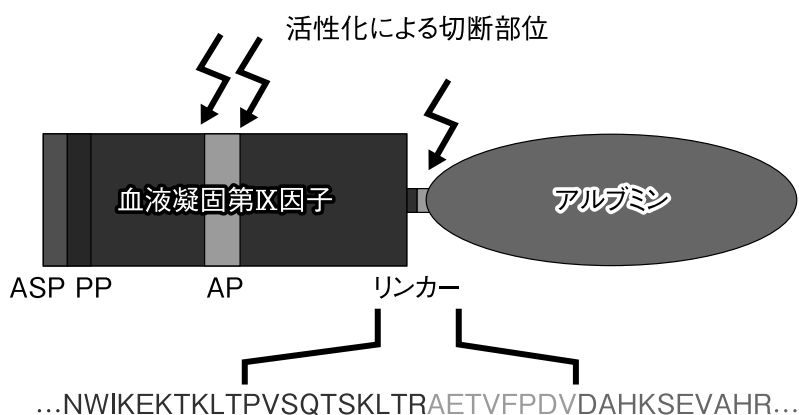
#### (3) ステム

血液凝固因子：-cog

### 3. 構造式又は示性式

遺伝子組換え血液凝固第IX因子 (以下、FIX) と遺伝子組換えアルブミンをヒト FIX 配列由来のリンカーにより結合させた融合タンパク質であり、全長 1,018 アミノ酸残基からなる約 125kDa の一本鎖糖タンパク質として、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞から発現される。

アルブトレペノナコグ アルファ (遺伝子組換え) の構造及び構成要素



ASP=アルブミン シグナルペプチド、PP=第IX因子プロペプチド、AP=活性化ペプチド

## II. 名称に関する項目

4. 分子式及び分子量	分子式 : C <sub>5077</sub> H <sub>7846</sub> N <sub>1367</sub> O <sub>1588</sub> PS <sub>67</sub> (タンパク質部分) 分子量 : 約 125,000 (約 125kDa)
5. 化学名(命名法)又は本質	和名 : アルブトレペノナコグ アルファは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1~415 番目及び 434~1,018 番目のアミノ酸配列はヒト血液凝固第IX因子及びヒトアルブミンに相当する。アルブトレペノナコグ アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される、1,018 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質 (分子量 : 約 125,000) である。 洋名 : Albutrepenonacog Alfa is a recombinant fusion glycoprotein whose amino acid sequences at positions 1-415 and 434-1,018 correspond human blood coagulation factor IX , and human albumin, respectively. Albutrepenonacog Alfa is produced in Chinese hamster ovary cells, which is a glycoprotein ( molecular weight: ca. 125,000) composed of 1,018 amino acid residues.
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	一般的名称 : アルブトレペノナコグ アルファ (遺伝子組換え) 開発コード : CSL654 CAS 登録番号 : 1357448-54-4

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状 黄色～無色の澄明の液
- (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 pH : 6.5～7.1

#### 2. 有効成分の各種 条件下における 安定性

試験	保存条件	実施期間	試験結果
長期保存試験	-65℃	24 ヶ月	変化なし
加速試験	-15℃	12 ヶ月	変化なし

#### 3. 有効成分の確認 試験法、定量法

- 試験法 :
1. アルブミンの確認 (比濁法)
  2. ペプチドマップ
- 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製剤）

#### (2) 製剤の外観及び性状

本剤は、白色～微黄色の凍結乾燥固形製剤である。本剤を添付の溶解液（日局注射用水）で溶解した場合、無色～黄色で澄明な液剤となる。

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH：6.6～7.2

浸透圧比：

500、1000、2000、3500 国際単位：約 1.0（生理食塩液に対する比）

250 国際単位：約 0.7（生理食塩液に対する比）

#### (5) その他

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細胞株を使用している。

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

本剤は、1 バイアル中に下記成分・分量を含有する。

成分	1 バイアル中の分量				
	250	500	1000	2000	3500
有効成分					
アルブトレベノナコグ アルファ（遺伝子組換え）	250 国際単位	500 国際単位	100 国際単位	2000 国際単位	3500 国際単位
添加剤					
クエン酸ナトリウム水和物	18.4 mg	18.4 mg	18.4 mg	36.8 mg	36.8 mg
ポリソルベート 80	0.15 mg	0.3 mg	0.6 mg	1.2 mg	1.2 mg
D-マンニトール	45 mg	72.5 mg	72.5 mg	145 mg	145 mg
精製白糖	17.5 mg	30 mg	30 mg	60 mg	60 mg
塩酸	適量	適量	適量	適量	適量

#### (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

250、500、1000 国際単位：日局注射用水（容器入り）2.5 mL を添付  
2000、3500 国際単位：日局注射用水（容器入り）5 mL を添付

### 4. 力価

血液凝固第IX因子としての凝固活性（国際単位）にて表示（凝固一段法）

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤の不純物はすべて原薬由来の目的物質由来不純物及び潜在的な製造工程由来不純物であり、製剤化にともなう新たな生成物は認められていない。

## IV. 製剤に関する項目

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	実施期間	試験結果
長期保存試験 <sup>*1</sup>	5±3℃、 60±5%RH	36 ヶ月 (ただし 3500 国際 単位は 30 ヶ月)	変化なし
	25±2℃、 60±5%RH		
加速試験	40±2℃、 75±5%RH	6 ヶ月	FIX 活性の低下、目的物質の減少及び目的物質由来不純物の増加が認められた。
苛酷試験 (温度) <sup>*2</sup>	50±2℃	4 週間	
苛酷試験 (光) <sup>*3</sup>	25℃、 75%RH	総照度： 120 万 lux・h 以上、 総近紫外放射エネルギー： 200W・hr/m <sup>2</sup> 以上	

\*1：イデルピオン静注用 3500 国際単位は、25±2℃、60±5%RH、実施期間 30 ヶ月で実施

\*2：イデルピオン静注用 500 国際単位のみで実施

\*3：イデルピオン静注用 250 国際単位のみで実施

## IV. 製剤に関する項目

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

#### (1) 調製法

#### 【溶解操作手順】

##### 1 溶解準備

- ▶ イデルピオンを冷蔵庫から取り出した場合は、室温に戻しておく。25℃を超えて保存した場合は使用しない。
- ▶ 作業場所（水平な台）を清潔にし、手を石けんでしっかり洗う。
- ▶ 使用前にバイアルに異常（変色、濁り、容器の破損など）がないか確認する。
- ▶ 薬剤バイアルと溶解液バイアルのキャップを外し、ゴム栓をアルコール綿で拭く。

##### 2 バイアルのセット

- ▶ 専用溶解器（スリートック®通気孔タイプ）の包装容器のふたをはがす。
- ▶ 溶解器を包装容器ごと持ち、青色側の穿刺部を溶解液バイアルのゴム栓にまっすぐ下向きに刺し込む（図1）。
- ▶ 包装容器を溶解器から慎重に外す（図2）。

図1



図2



包装容器のみを外し、溶解器を引き上げないようにする。

##### 3 薬剤の溶解

- ▶ 溶解液バイアルを逆さまにし、透明側の穿刺部を下に置いた薬剤バイアルのゴム栓に、まっすぐ下向きに一気に刺し込み、溶解液を薬剤バイアル中に移行させる（図3）。
- ▶ そのまま台の上で、薬剤バイアルをゆるやかに、小さく円を描くように回し（激しく回さない）、完全に薬剤を溶かす（図4）。
- ▶ 溶解器側面のシールをはがす（図5）。
- ▶ 溶解器の青色側の部分を反時計回りに回して2つに分ける（図6）。

図3

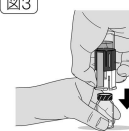


図4



薬剤バイアルと溶解液バイアルを逆にししない。

図6

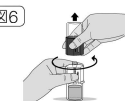
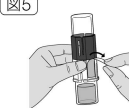


図5



##### 4 薬液を注射器に移す

- ▶ 空の滅菌済注射器に空気が入っていないことを確認し、溶解器のルーアロックの奥まで注射器を時計回りに回しながら取り付ける（図7）。
- ▶ 薬剤バイアルを上にして、プランジャーロッドをゆっくりと引き、薬液を注射器の中に移行する（図8）。
- ▶ すべての薬液を注射器の中に移行したら、注射器を下にしたまま、溶解器を反時計回りに回して注射器から外す。

図7

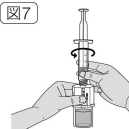
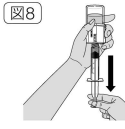


図8



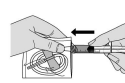
薬剤バイアルを直立させた状態で注射器を取り付ける。注射器を回す際、回し止まった所から回しすぎないように注意すること。

ゴム栓の広い溝が下になるように傾けて、薬液をすべて、注射器の中に移行する。

##### 5 注射器に翼状針を取り付ける

- ▶ 翼状針の接続部分が袋の切り口近くにくるように、翼状針の袋を開ける。
- ▶ 薬液を移行した注射器を、翼状針の接続部分に差し込み、取り付ける（図9）。
- ▶ 袋を外し、注射器のプランジャーロッドを少し押し、薬液を針先まで満たす。

図9



「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

#### (2) 溶解後の安定性

試験	保存条件	実施期間	試験結果
溶解後安定性試験*	20～25℃	溶解後8時間	変化なし

\*イデルピオン静注用 250 国際単位、500 国際単位、1000 国際単位、2000 国際単位で実施

## 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	該当資料なし
(2) 包装	250 国際単位×1 バイアル [溶解液 (日局注射用水) 2.5 mL×1 バイアル付] 500 国際単位×1 バイアル [溶解液 (日局注射用水) 2.5 mL×1 バイアル付] 1000 国際単位×1 バイアル [溶解液 (日局注射用水) 2.5 mL×1 バイアル付] 2000 国際単位×1 バイアル [溶解液 (日局注射用水) 5 mL×1 バイアル付] 3500 国際単位×1 バイアル [溶解液 (日局注射用水) 5 mL×1 バイアル付]
(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	バイアル：ホウケイ酸ガラス ゴム栓：ブROMOPチルゴム フリップオフキャップ：アルミニウム/ポリプロピレン 箱：紙
11. 別途提供される 資材類	該当しない
12. その他	

## 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	該当しない
3. 用法及び用量	6. 用法及び用量
(1) 用法及び用量の解説	<p>本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。</p> <p>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。</p> <p>定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 35～50 国際単位を 7 日に 1 回投与する。また、患者の状態に応じて、体重 1kg 当たり 75 国際単位の 14 日に 1 回投与に変更することもできる。さらに、14 日に 1 回投与し、6 ヶ月以上状態が安定している 12 歳以上の患者では、体重 1kg 当たり 100 国際単位の 21 日に 1 回投与に変更することもできる。なお、いずれの投与間隔においても投与量は適宜調節するが、7 日又は 14 日に 1 回投与の場合は 1 回体重 1kg 当たり 75 国際単位を、21 日に 1 回投与の場合は 1 回体重 1kg 当たり 100 国際単位を超えないこと。</p>
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	<ul style="list-style-type: none"> <li>急性出血時の用量の設定根拠 日本人を含む国際共同第 II/III 相試験（3001 試験）<sup>1-3)</sup> において出血エピソードに対する 1 回当たりの投与量の中央値が 46.7 IU/kg であり、治療を要した出血エピソードのほとんどが、本剤の 1 回又は 2 回投与により良好に治療されたことから、「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」ことを設定した。</li> <li>定期的に投与する場合の用量の設定根拠 3001 試験<sup>1-3)</sup> では 7 日に 1 回 35～50 IU/kg の投与を 26～30 週間行い、その後、被験者の希望と治験実施計画書の基準を満たした場合に、10 日又は 14 日に 1 回の定期補充に移行した。また、定期補充療法の期間中のいずれかの 28 日間に部位を問わず自然出血が 1 回以上発現した場合には、本剤の投与量を最大 75 IU/kg まで増量可能とし、被験者の状態によってその後の投与量を減らすことも可能とした。その結果、7 日に 1 回投与レジメン（投与量の中央値 47.5 IU/kg）及び 14 日に 1 回投与レジメン（投与量の中央値 74.2 IU/kg）で良好な効果が得られた。以上から、本剤を定期的に投与する場合には、35～50 IU/kg を 7 日に 1 回投与することとし、また、患者の状態に応じて、75 IU/kg の 14 日に 1 回投与に変更することもできることとした。</li> </ul>

## V. 治療に関する項目

さらに、3003 試験<sup>4)</sup>では 75 IU/kg の 14 日に 1 回投与し、6 ヶ月以上状態が安定している 12 歳以上の患者では、100 IU/kg の 21 日に 1 回投与への変更が可能とした。21 日に 1 回投与を行った 11 例（日本人 3 例を含む）における 7 日、14 日及び 21 日に 1 回投与時の年間自然出血回数の中央値（範囲）は、7 日間隔では 0.0（0.0, 1.6）、14 日間隔では 0.0（0.0, 2.0）、21 日間隔では 0.0（0.0, 4.7）であった。なお、21 日に 1 回投与へ切り替えた患者は、6 ヶ月以上 14 日に 1 回の投与を行い、直近の 2 ヶ月間で投与量の調節を必要としない被験者であり、11 例中 10 例では、直近の 2 ヶ月間で自然出血の発現は認められなかった。

以上から、14 日に 1 回投与において安定した用量で 6 ヶ月以上状態が安定している場合に限り、100 IU/kg の 21 日に 1 回投与に変更することもできることとした。

### 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 体重 1kg 当たり本剤 1 国際単位（IU）を投与することにより循環血液中の血液凝固第 IX 因子レベルが 12 歳以上の患者では 1.3%（1.3 IU/dL）、12 歳未満では 1%（1 IU/dL）上昇することが見込まれる。なお、患者の状態と反応により調整すること。必要量は以下の計算式に基づき算出すること。

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

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。血液凝固第 IX 因子の活性に到達し維持されるようにすること。

#### 急性出血時における投与量設定及び投与間隔の目安

出血の程度	必要な血液凝固第 IX 因子レベル (%又は IU/dL)	投与頻度 (時間) 又は投与期間 (日)
軽度及び中等度 例：関節出血、筋出血、 口腔内出血	30～60	通常、単回投与で十分である。さらに出血所見が認められる場合、48～72 時間後に追加投与すること。
重度 例：生命を脅かす出血、 腸腰筋を含む深部の筋出血	60～100	初めの週では 48～72 時間ごとに追加投与。出血が停止し、治癒するまで、維持用量を週 1 回投与する。

#### 周術期における投与量設定及び投与間隔の目安

手術の種類	必要な血液凝固第 IX 因子レベル (%又は IU/dL)	投与頻度 (時間) 又は投与期間 (日)
小手術 (合併症のない抜歯を含む)	50～80	通常、単回投与で十分である。必要に応じ、出血が停止し治癒するまで 48～72 時間後に追加投与を行う。
大手術	初回：60～100	初めの週では 48～72 時間ごとに追加投与。出血が停止し、治癒するまで、維持用量を週 1～2 回投与する。

## V. 治療に関する項目

7.3 定期的な投与について、7日に1回の投与から14日に1回の投与、又は14日に1回の投与から21日に1回の投与に変更する場合は、直近の出血状況等、患者の状態を考慮して変更の要否を判断すること。ただし、21日に1回投与への変更は、14日に1回投与において安定した用量で6ヵ月以上状態が安定している場合に限り変更できるものであること。また、投与間隔延長後に出血が増加した場合は、速やかに用法及び用量の変更を検討すること。

[17.1.1、17.1.2 参照]

(解説)

7.1 血液凝固第Ⅸ因子 (FIX) 製剤の実際の投与量は患者の凝固因子欠乏の重症度や出血症状により異なることから、個々の患者に応じた最適な用量を算出することが推奨されている。本剤の投与に際しては、実際にFIXレベルを測定した上で添付文書記載の計算式により患者の必要量を算出すること。特に小児では成人より高い用量が必要になる場合がある。

「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照

7.2 急性出血時及び周術期における止血に必要なFIXレベルは、国内外ガイドラインにより定められている。本剤の急性出血時及び周術期における投与量を設定するため、海外ガイドラインを踏まえ、目標FIXレベルを維持する投与頻度及び投与間隔の目安を示した。

7.3 定期的な投与について投与間隔を変更する場合の留意点として設定した。

日本人を含む国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (3001 試験)<sup>1-3)</sup> では、7日に1回35~50 IU/kg 投与での定期補充療法を開始し、26~30週間の週1回投与を実施後、期間満了前4週にわたり自然出血エピソードがない等、予めプロトコールに定めた基準を満たした場合、投与間隔を10日間あるいは14日間に切替え可能とした。

実際に定期補充療法の投与間隔を切替えた場合の自然出血の年間出血回数の中央値は、いずれも0.00と良好であった。

日本人を含む国際共同第Ⅲ相継続試験 (3003 試験)<sup>4)</sup> において、75 IU/kg を14日に1回投与し、6ヵ月以上状態が安定している場合、100 IU/kg の21日に1回投与に切り替え可能とした。21日に1回投与を行った11例 (日本人3例を含む) における7日、14日及び21日に1回投与時の年間自然出血回数の中央値 (範囲) は、7日間隔では0.0 (0.0, 1.6)、14日間隔では0.0 (0.0, 2.0)、21日間隔では0.0 (0.0, 4.7) であった。なお、21日に1回投与へ切り替えた患者は、6ヵ月以上14日に1回の投与を行い、直近の2ヵ月間で投与量の調節を必要としない被験者であり、11例中10例では、直近の2ヵ月間で自然出血の発現は認められなかった。

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データ パッケージ

治験の相 (試験番号)	評価項目/ 治療期間	試験デザイン	対象患者 (年齢) / 症例数 <sup>a</sup>
I (2001)	安全性、PK/ 2~4 ヶ月	多施設共同 非盲検、用量漸増	重症の血友病 B 患者 <sup>b</sup> (15 ~58) /非日本人: 25 例
I/II (2004)	安全性、有効性、 PK/ 約 4~11 ヶ月	多施設共同 非盲検	重症の血友病 B 患者 <sup>b</sup> (13 ~46) /非日本人: 17 例
II/III (3001)	安全性、有効性、 PK/ 約 18 ヶ月 (最長 27 ヶ月)	多施設共同 非盲検 (主試験)、 外科的サブスタディ を含む	重症の血友病 B 患者 <sup>b</sup> (12 ~61) /日本人及び非日 本人: 63 例 (日本人 10 例)
III (3002)	安全性、有効性、 PK/ 約 12 ヶ月	多施設共同 非盲検 (主試験)、 外科的サブスタディ を含む (小児)	重症の血友病 B 患者 <sup>b</sup> (1~ 10) /非日本人小児: 27 例
IIIb (3003)	安全性、有効性、 PK/ 約 5 年	多施設共同 非盲検 (主試験)、 外科的サブスタディ を含む	重症の血友病 B 患者 <sup>b</sup> (12~59) /日本人及び非日 本人: 83 例 (日本人 9 例)

a: 安全性解析対象患者の症例数

b: 血液凝固第IX因子活性 $\leq$ 2%、従来の FIX 製剤による治療歴あり

#### (2) 臨床薬理試験

##### ① 単回投与試験

海外多施設共同非盲検第 I 相用量漸増試験 (外国人データ: 2001 試験)<sup>5)</sup>  
 男性重症血友病 B 患者 (FIX 活性 $\leq$ 2%) 25 例を対象に、本剤 25、50、  
 75 IU/kg を単回静脈内投与 (7 例は用量の異なる 2 群に参加したため 2 回  
 投与) したとき、本剤と関連ありと判断された有害事象は 3 例 (12%) に  
 報告され、いずれも軽度であった。また、顕著な局所刺激性や過敏性反応  
 は認められず、忍容性は良好であった。

## V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験	①海外多施設共同非盲検第 I 相試験 (外国人データ : 2001 試験) <sup>5)</sup>	
	目的	<p>主目的 : 本剤静脈内投与の安全性を評価する。</p> <p>副次的目的 : 50 IU/kg 単回静脈投与時の薬物動態及びパラメーターを評価する。</p> <p>探索的目的 : 試験前に被験者に投与されていた血液凝固第IX因子製剤 (FIX 製剤) 50 IU/kg の単回投与時の PK データ及び本剤 25 又は 75 IU/kg 投与時の PK データを収集すること、及び投与後の抗原量を測定すること。</p>
	試験デザイン	多施設 (6 カ国 21 施設) 共同、単群、非盲検、用量漸増試験 【実施国】 オーストリア、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、イスラエル
	対象	先天性血液凝固第IX因子欠乏症 (血友病 B) 患者 25 例
	主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 12~65 歳の男性患者</li> <li>・ 重症血友病 B 患者 (FIX 活性 ≤ 2%)</li> <li>・ FIX 補充療法を現在受けており、FIX 製剤 [血漿由来 FIX (pdFIX) 及び又は遺伝子組換え FIX (rFIX)] の投与日数が 150ED を超える患者</li> <li>・ FIX インヒビター発現の既往が確認されていない患者 (2 回の連続した陽性検査により判定)、スクリーニング時に中央測定機関で検出可能なインヒビター (0.6 BU/mL 未満) が確認されていない患者</li> </ul> <p>※試験参加前の FIX 製剤による治療は、オンデマンド療法及び定期補充療法のいずれも組入れ可能とした</p>
	主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ FIX 製剤、あるいは CHO 宿主細胞由来タンパク質に対する過敏症 (アレルギー反応、又はアナフィラキシー) を有する患者</li> <li>・ 先天性 FIX 欠乏症以外の先天性又は後天性血液凝固障害を有する患者</li> <li>・ 免疫グロブリンなどの免疫調節薬の静脈内投与を現在受けている、又は全身性コルチコステロイドの長期投与を受けている患者             <ul style="list-style-type: none"> <li>・ スクリーニングにおいて以下を示す患者</li> <li>・ 血小板数が 100,000/μL 未満</li> <li>・ 血清 AST、又は血清 ALT が基準値上限の 5 倍を超える</li> <li>・ 血清中クレアチニン濃度が基準値上限の 2 倍を超える</li> <li>・ CD4 リンパ球数が 200/mm<sup>3</sup> 未満の HIV 陽性患者 (HIV 陽性患者は、治験責任医師の判断により本治験に参加し、抗ウイルス療法を受けることが可能である)</li> </ul> </li> <li>・ 登録前 3 ヶ月以内に血栓症 (深部静脈血栓症、脳卒中、心筋梗塞又は動脈塞栓を含む) が発現した患者</li> <li>・ 本剤の初回投与前 30 日以内に本剤以外の治験薬を使用した患者</li> <li>・ 組入れ前 3 ヶ月以内に、中枢神経系、消化管、頸部/咽頭部に生命を脅かす出血エピソード、又は重篤な外傷性出血エピソードが発現した患者、あるいは外科的大処置を実施した患者</li> </ul> <p style="text-align: right;">など</p>

## V. 治療に関する項目

試験方法	本剤 25、50、75 IU/kg を単回静脈内投与した。(7 例は用量の異なる 2 群に参加したため 2 回投与)
評価項目	<p>安全性</p> <p>有害事象 (Adverse Event : AE)、忍容性、安全性に関する臨床検査項目 (血液検査、尿検査)、バイタルサイン、身体検査所見、ウイルス学的検査、本剤に対する抗体及び FIX インヒビターの発現</p> <p>薬物動態 (PK)</p> <p>本剤 (25、50、75 IU/kg) 及び従来の FIX 製剤 (50 IU/kg) 静脈内投与後の PK 値</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-最高血漿中濃度 (<math>C_{max}</math>)</li> <li>-最高血漿濃度到達時間 (<math>T_{max}</math>)</li> <li>-血中半減期 (<math>t_{1/2}</math>)</li> </ul> <p style="text-align: right;">など</p>
統計手法	<p>安全性</p> <p>記述的分析により、治験薬に関連する有害事象 (TEAE) の発現率、局所忍容性の評価 (発現頻度と重症度)、臨床検査値のベースラインから治験薬初回投与後の最小値、最大値及び最終値までの変化、試験治療下で認められた臨床的に問題となり得るバイタルサイン値、身体検査所見のベースラインからの変化、及び FIX 又は本剤のインヒビター産生を投与群別に要約した。</p> <p>薬物動態 (PK)</p> <p>平均値、標準偏差 (SD)、中央値及び範囲を含む標準的な記述統計量で要約 (必要に応じて信頼区間 (CI ; 95%) を示す) した。PK パラメーターは、ベースライン値で補正した血漿中 FIX 活性及び補正していない血漿中 FIX 活性について、ノンコンパートメントモデルを用い個別に評価した。</p>
試験結果	<p>安全性</p> <p>計 25 例に本剤を 32 回投与した。用量別の例数は、25 IU/kg が 9 例、50 IU/kg が 14 例、75 IU/kg が 9 例で全症例が試験を完了した。25 例中 7 例は、異なる 2 用量の投与を受けた。本剤投与と恐らく関連ありと判断された有害事象の発現率は 25 例中 3 例 (12%) で、その内訳は、熱感、注射部位紅斑、頭痛、便秘各 1 件で、重症度はいずれも軽度であった。本試験において、重篤な有害事象の発現はなく、死亡例、投与中止に至った症例はなかった。FIX インヒビター産生及び本剤に対する抗体産生は、報告されなかった。本剤投与後の局所忍容性に関する重要な所見や、過敏症反応は認められなかった。バイタルサイン、身体検査所見、血液検査値、血清生化学検査値及び尿検査値について、臨床的に問題がある変化はなく、1 例において本剤及び rFIX 製剤投与後に、血液凝固活性マーカーの上昇が認められたが、血栓症の徴候や症状は認められなかった。</p>

## V. 治療に関する項目

試験結果  
(つづき)

### 薬物動態 (PK)

PK 評価に組み入れ、本剤 25、50、75 IU/kg を投与した 9 例、14 例、9 例のうち、それぞれ 7 例、13 例、8 例を PK 解析対象とした。評価期間は、本剤 50 IU/kg 投与を受けた 13 例は 10~14 日間、本剤 25 IU/kg 投与を受けた 7 例は 7~14 日間、本剤 75 IU/kg 投与を受けた 8 例は 14 日間であった。さらに、従来の FIX 製剤 50 IU/kg の単回投与を受けた 15 例中 12 例 (rFIX 製剤：8 例、pdFIX 製剤：4 例) を、PK 解析集団に含めた。本剤 50 IU/kg 投与後 (n=13)、測定した FIX 活性は急速にピーク値まで上昇し、平均生体内回収率 (IR) は投与 30 分後で投与量 (IU/kg) あたり 1.38 IU/dL、ベースライン値で補正した FIX トラフ値の平均値 (SD) は、7 及び 14 日後でそれぞれ 13.4 (2.9) IU/dL 及び 5.5 (2.0) IU/dL であった。

### ベースライン値で補正した FIX 活性の PK パラメーター (PK 解析集団)

パラメータ	25 IU/kg (N=7)	50 IU/kg (N=13)	75 IU/kg (N=8)
IR [(IU/dL) / (IU/kg)]	1.653 (11.29)	1.376 (20.14)	1.084 (19.77)
C <sub>max</sub> (IU/dL)	41.14 (12.68)	69.28 (18.66)	82.04 (19.70)
T <sub>max</sub> (時間)	1.18 <sup>a</sup> (106.87)	0.47 (172.61)	0.76 (84.10)
AUC <sub>0-t</sub> (時間×IU/dL)	3233.23 (43.95)	6176.91 (22.11)	8100.85 (19.52)
AUC <sub>0-inf</sub> (時間×IU/dL)	4192.42 <sup>a</sup> (59.14)	7089.87 (24.20)	8995.24 (19.41)
t <sub>1/2</sub> (時間)	104.71 (72.12)	91.57 (26.57)	98.82 (18.79)
CL (mL/時間/kg)	0.73 <sup>a</sup> (52.37)	0.75 (25.09)	0.87 (19.66)
V <sub>z</sub> (mL/kg)	0.916 <sup>a</sup> (45.882)	0.950 (21.818)	1.231 (25.320)

平均値 (変動係数 %)、a : N=6

IR (回収率) : 投与量 (IU/kg) 当たりの投与後 30 分の上昇値

C<sub>max</sub> : 最高血中濃度、T<sub>max</sub> : 最高血中濃度到達時間、AUC : 血液凝固第IX因子活性-時間曲線下面積、t<sub>1/2</sub> : 血中半減期、CL : クリアランス値、V<sub>z</sub> : 分布容積

### 50 IU/kg のベースライン値で補正した血漿中 FIX 活性 (IU/dL)

(IU/kg)	Day1 (投与前)	Day1 (30 分後)	Day7 (168 時間後)	Day10 (240 時間後)	Day14 (336 時間後)
N	13	13	13	13	5
平均値 (SD)	0 (0)	67.31 (13.72)	13.42 (2.91)	7.63 (2.76)	5.54 (2.00)
中央値 (範囲)	0 (0, 0)	63.9 (49.4, 94.9)	13.8 (7.9, 18.5)	7.9 (0.7, 11.3)	4.9 (3.4, 8.2)

注) 本剤の本邦における承認された用法及び用量は「通常、1 回体重 1kg 当たり 50 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 35~50 国際単位を 7 日に 1 回投与する。また、患者の状態に応じて、体重 1kg 当たり 75 国際単位の 14 日に 1 回投与に変更することもできる。さらに、14 日に 1 回投与し、6 ヶ月以上状態が安定している 12 歳以上の患者では、患者の状態に応じて、体重 1kg 当たり 100 国際単位の 21 日に 1 回投与に変更することもできる。なお、いずれの投与間隔においても投与量は適宜調節するが、7 日又は 14 日に 1 回投与の場合は 1 回体重 1kg 当たり 75 国際単位を、21 日に 1 回投与の場合は 1 回体重 1kg 当たり 100 国際単位を超えないこと。」である。

## V. 治療に関する項目

②海外多施設共同非盲検第 I/II 相試験 (外国人データ: 2004 試験) <sup>6)</sup>	
目的	血友病 B 患者を対象に本剤の静脈内投与の安全性 (有害事象の症状と発現率、臨床検査値の経時的変化、FIX インヒビターの発現、及び本剤に対する抗体の発現) を評価する。
試験デザイン	多施設 (2 カ国 2 施設) 共同、プロスペクティブ、非盲検試験 【実施国】 イスラエル、ブルガリア・ソフィア
対象	先天性血液凝固第IX因子欠乏症 (血友病 B) 患者 17 例 ・ 定期補充療法群: 13 例 ・ オンデマンド療法群: 4 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 12~65 歳の男性患者</li> <li>・ 重症血友病 B 患者 (FIX 活性<math>\leq</math>2%)</li> <li>・ FIX 補充療法を現在受けており、FIX 製剤 [血漿由来 FIX (pdFIX) 及び又は遺伝子組換え FIX (rFIX)] の投与日数が 150 ED を超える患者</li> <li>・ FIX インヒビター発現の既往が確認されていない患者 (2 回の連続した陽性検査により判定)、スクリーニング時に中央測定機関で検出可能なインヒビター (0.6 BU/mL 未満) が確認されていない患者、FIX インヒビター発現の家族歴がない患者 など</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ FIX 製剤、あるいは CHO 宿主細胞由来タンパク質に対する過敏症 (アレルギー反応、又はアナフィラキシー) を有する患者</li> <li>・ 先天性 FIX 欠乏症以外の先天性又は後天性血液凝固障害を有する患者</li> <li>・ 免疫グロブリンなどの免疫調節薬の静脈内投与を現在受けている、又は全身性コルチコステロイドの長期投与を受けている患者</li> <li>・ スクリーニングにおいて以下を示す患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 血小板数が 100,000/<math>\mu</math>L 未満</li> <li>- 血清 AST、又は血清 ALT が基準値上限の 5 倍を超える</li> <li>- 血清中クレアチニン濃度が基準値上限の 2 倍を超える</li> </ul> </li> <li>・ CD4 リンパ球数が 200/mm<sup>3</sup> 未満の HIV 陽性患者 (HIV 陽性患者は、治験責任医師の判断により本治験に参加し、抗ウイルス療法を受けることが可能である)</li> <li>・ Day1 の来院前 4 ヶ月以内に血栓症 (深部静脈血栓症、脳卒中、心筋梗塞又は動脈塞栓を含む) が発現した患者</li> <li>・ Day1 の来院前 4 ヶ月以内に中枢神経系、消化管、頸部/咽頭部に生命を脅かす出血エピソード、又は重篤な外傷性出血エピソードが発現した患者、あるいは外科的大処置を実施した患者</li> <li>・ FIX 製剤による治療を要した非外傷性出血エピソードの発現が、過去 6 ヶ月間に 12 回未満、又は過去 3 ヶ月間に 6 回未満であったオンデマンド療法の患者</li> <li>・ 試験期間中に大手術を受ける予定の患者</li> </ul>

## V. 治療に関する項目

試験方法	<p>最長 30 日間のスクリーニング期間、7～14 日間の薬物動態 (PK) 評価期間、最短 20 週間 (又は 3001 試験への登録時点のいずれか遅い時点) の治療期間とした。治療期間には定期補充療法とオンデマンド療法の併用 (定期補充療法群) 又はオンデマンド療法のみ (オンデマンド療法群) で本剤を投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・定期補充療法群 本剤 15～35 IU/kg 又は治験責任医師が決定した用量で週 1 回、単回静脈内投与した。治療期間は約 9～11 ヶ月とした。初回投与量は、PK 評価期間中及び第 I 相試験 (2001 試験) で評価された被験者の PK プロファイル、並びに被験者の出血症状に基づいて決定された。投与量は、投与間の FIX 活性のトラブ値を 1%超に維持するため、最大 75 IU/kg まで増量可能とした。 オンデマンド療法による出血管理、又は活動前に出血予防として本剤を投与することも可能とした。</li> <li>・オンデマンド療法群 本剤の投与量は、PK 評価期間中及び第 I 相試験 (2001 試験) で評価された被験者の PK プロファイル、並びに世界血友病連合が推奨する FIX 活性に上昇・維持するために必要な用量及び維持用量に基づいて、治験責任医師が算出し (25 IU/kg 以上)、出血エピソードに対し 1 回以上、静脈内投与した。治療期間は約 4～6 ヶ月とした。</li> </ul>
評価項目	<p><b>【主要評価項目】</b> 安全性 副作用 (本剤に関連する有害事象) の発現頻度、ナイメゲン変法を用いたベセスダ測定に基づくインヒビターの発現 (0.6 BU/mL 以上)、本剤に対する抗体の発現</p> <p><b>【副次評価項目】</b> 薬物動態 (PK) 単回投与時における 0 時間から最終定量可能時間までの血中濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>0-t</sub>)、血中半減期 (t<sub>1/2</sub>)、投与 30 分後の回収率 (IR)、クリアランス (CL) ※FIX 活性はシリカを含む aPTT 試薬を用いた凝固一段法による中央測定により算出し、標準に対する% [100%=1 IU/mL (100 IU/dL)] とした。</p> <p>有効性 定期補充療法群における治療期間終了前 12 週間 (例: 9～20 週) に認められた破綻出血エピソード回数</p> <p><b>【探索的評価項目】</b> 止血が得られるまでの投与回数 など</p>
統計手法	<p>本試験のデータ解析では、平均値、標準偏差 (SD)、中央値、最小値及び最大値を含む記述統計量を算出し、カテゴリー変数は頻度及び百分率を用いて要約した。</p> <p>PK データについては、幾何平均、幾何変動係数% (%CV) 及び幾何平均の 95%CI も算出した。PK パラメーターは、ベースライン値で補正して、又は補正せずにノンコンパートメント解析 (WinNonlin) により得た。</p>

## V. 治療に関する項目

### 試験結果

17例が登録され、このうち本剤 25 IU/kg の投与を受けた 15 例を PK 評価対象とした。

#### 有効性

##### 【定期補充療法群における出血エピソード】（副次評価項目）

治療期間終了前 12 週間に総出血エピソード及び自然出血エピソードを発現した例数は、定期補充療法群の方がオンデマンド療法群より少なかった。

この 12 週間に治療を要した総出血エピソード及び自然出血エピソードを発現した 1 例当たりの発現件数の平均値±標準偏差 (SD) [中央値 (範囲)] は、定期補充療法群 (13 例) で、 $0.8 \pm 1.2$  [0.0 (0, 4)] 件及び  $0.2 \pm 0.4$  [0.0 (0, 1)] 件、オンデマンド療法群 (4 例) で、 $6.8 \pm 1.3$  [7.0 (5, 8)] 件及び  $5.5 \pm 1.3$  [5.5 (4, 7)] 件であった。治療を要した総出血エピソード、自然出血エピソード、外傷性出血エピソードが 1 件以上発現した患者の割合は、定期補充療法群がそれぞれ 8/13 例 (61.5%)、7/13 例 (53.8%)、7/13 例 (53.8%)、オンデマンド療法群がそれぞれ 4/4 例 (100%)、4/4 例 (100%)、2/4 例 (50.0%) であった。出血エピソードはすべて軽度又は中等度であった。

年間出血回数 (ABR) は定期補充療法群がオンデマンド療法群より少なかった。

#### 出血の種類別年間出血回数

年間出血回数 (件/年/例)	定期補充療法群 (N=13)	オンデマンド療法群 (N=4)
総出血 (総 ABR)		
発現例数 (%)	8 (61.5)	4 (100)
平均値 (SD)	4.4 (4.7)	26.8 (2.7)
中央値 (範囲)	2.3 (0.0, 14.0)	26.9 (23.6, 29.9)
自然出血 (AsBR)		
発現例数 (%)	7 (53.8)	4 (100)
平均値 (SD)	1.3 (1.5)	21.7 (4.0)
中央値 (範囲)	1.1 (0.0, 4.5)	22.2 (16.6, 25.9)
外傷性出血		
発現例数 (%)	7 (53.8)	2 (50.0)
平均値 (SD)	3.1 (3.9)	5.1 (6.4)
中央値 (範囲)	2.3 (0.0, 12.7)	3.5 (0.0, 13.3)

## V. 治療に関する項目

試験結果  
(つづき)

【止血が得られるまでの本剤の投与回数】(探索的評価項目)

定期補充療法群及びオンデマンド療法群の全例(17例)において、出血エピソードに対して1回又は2回投与により止血が得られ、大多数(76/85件、89.4%)は、本剤1回の投与で止血が得られた。1回当たりの投与量は、平均値±SD [中央値(範囲)]: 50.9±29.5 IU/kg [45.5(20.0、151.1)] IU/kgであった。

薬物動態(副次評価項目)

本剤 25 IU/kg を単回投与後の FIX 活性(ベースライン未補正)の PK パラメータを下表に示した。本剤 25 IU/kg 投与後の C<sub>max</sub> は 37.9 IU/dL、30 分以内の平均回収率(IR)は 1.5 (IU/dL) / (IU/kg)、t<sub>1/2</sub> の平均値は約 95 時間であった。また、FIX 活性は 30%を超えていた。

本剤 25 IU/kg 単回投与後の FIX 活性 PK パラメータ  
(ベースライン未補正)

	定期補充療法群 (N=10)	オンデマンド 療法群 (N=3)	合計 (N=13)
IR (IU/dL) / (IU/kg)	1.6 (9.6)	1.4 (5.6)	1.5 (10.6)
C <sub>max</sub> (IU/dL)	39.2 (9.1)	33.9 (5.4)	37.9 (10.3)
T <sub>max</sub> (時間)	0.5 (9.5)	0.5 (3.7)	0.5 (8.4)
AUC <sub>0-t</sub> (時間×IU/dL)	2932 (11.3)	2975 (12.4)	2942 (11.1)
AUC <sub>0-inf</sub> (時間×IU/dL)	3364 (13.5)	3581 (10.5)	3414 (12.8)
t <sub>1/2</sub> (時間)	79.9 (25.2)	145 (37.1)	94.8 (37.5)
CL (mL/時間/kg)	0.8 (14.0)	0.7 (10.6)	0.7 (13.2)
V <sub>z</sub> (mL/kg)	0.9 (21.4)	1.5 (39.3)	1.0 (33.6)

平均値(変動係数%)

測定方法: シリカを含む aPTT 試薬を用いた凝固一段法による中央測定

IR(回収率): 投与量(IU/kg)当たりの投与後30分の上昇値

C<sub>max</sub>: 最高血中濃度、T<sub>max</sub>: 最高血中濃度到達時間、AUC: 血液凝固第IX因子活性-時間曲線下面積、t<sub>1/2</sub>: 血中半減期、CL: クリアランス値、V<sub>z</sub>: 分布容積

本剤 25 IU/kg 投与後において、投与後 7 日目の FIX 活性平均値は 5.58 IU/dL、14 日目では 2.90 IU/dL であり、この時点においても 1.83 IU/dL のベースライン活性値を超えていた。

本剤 25 IU/kg 投与後の血漿中 FIX 活性持続時間

(IU/kg)	Day1 (投与前)	Day1 (30分後)	Day7 (168時間後)	Day10 (240時間後)	Day14 (336時間後)
N	13	13	13	13	3
平均値 (SD)	1.83 (1.32)	37.95 (3.91)	5.58 (0.99)	3.88 (1.02)	2.90 (0.46)
中央値 (範囲)	1.7 (0.1, 4.1)	37 (32.6, 44.7)	5.6 (3.1, 7.2)	3.8 (2.1, 6.2)	3 (2.4, 3.3)

## V. 治療に関する項目

<p>試験結果 (つづき)</p>	<p>安全性</p> <p><b>【インヒビター/抗体】</b> (主要評価項目)</p> <p>試験期間中にインヒビターの発現は認められなかった。治療下での本剤に対する抗体の発現が報告された症例はなかった。本剤投与前に、1例(6.7%)に本剤に対する抗体が検出された。本例は、本剤の初回投与 (Day1) 前及び Day10 の抗体測定において、BeneFIX<sup>®</sup>、pdFIX 及び本剤に対して陽性であった。その後、4週にpdFIX に対してのみ陽性、12週において BeneFIX<sup>®</sup>、pdFIX 及び本剤に対してすべて陰性を示した。</p> <p><b>【有害事象/副作用等】</b> (主要評価項目)</p> <p>有害事象は17例中14例(82.4%)に46件認められ、関節痛(5例、11件)が最も多く報告された。すべての有害事象は本剤との因果関係なしと判断され、副作用は認められなかった。</p> <p>死亡及び重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は報告されなかった。</p>
-----------------------	--

注) 本剤の本邦における承認された用法及び用量は「通常、1回体重1kg当たり50国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。定期的に投与する場合、通常、体重1kg当たり35~50国際単位を7日に1回投与する。また、患者の状態に応じて、体重1kg当たり75国際単位の14日に1回投与に変更することもできる。さらに、14日に1回投与し、6ヵ月以上状態が安定している12歳以上の患者では、患者の状態に応じて、体重1kg当たり100国際単位の21日に1回投与に変更することもできる。なお、いずれの投与間隔においても投与量は適宜調節するが、7日又は14日に1回投与の場合は1回体重1kg当たり75国際単位を、21日に1回投与の場合は1回体重1kg当たり100国際単位を超えないこと。」である。

## V. 治療に関する項目

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

①国際多施設共同非盲検第Ⅱ/Ⅲ相試験（日本人及び外国人データ：3001 試験）<sup>1-3)</sup>

目的	血友病 B 患者を対象に、出血抑制（定期補充療法）における本剤の有効性及び FIX インヒビターの発現に関する安全性を評価する。 外科的サブスタディにおいて、血友病 B 患者を対象に、術中の出血予防と管理における本剤の有効性を評価する。
試験デザイン	国際、多施設共同（10 カ国 32 施設）、プロスペクティブ、非盲検、第Ⅱ/Ⅲ相試験 【実施国】 オーストリア、ブルガリア、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、日本、ロシア、スペイン、米国
対象	先天性血液凝固第Ⅸ因子（FIX）欠乏症（血友病 B）患者 63 例（日本人 10 例を含む） ・定期補充療法（第 1）群：40 例 ・オンデマンド療法（第 2）群：23 例（定期補充療法移行：19 例） ・外科的サブスタディ：4 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・12～65 歳の男性患者</li> <li>・重症血友病 B 患者（FIX 活性<math>\leq</math>2%）</li> <li>・FIX インヒビター発現の既往が確認されていない患者</li> <li>・FIX 補充療法を現在受けており、FIX 製剤の投与日数が 150 ED を超える患者</li> <li>・オンデマンド療法を受けていた患者（FIX 製剤による定期補充療法を受けていない）については、過去 3～6 ヶ月にわたって非外傷性出血を月に平均 2 回以上引き起こした記録のある患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・FIX 製剤、あるいは CHO 宿主細胞由来タンパク質に対する過敏症（アレルギー反応、又はアナフィラキシー）を有する患者</li> <li>・先天性 FIX 欠乏症以外の先天性又は後天性血液凝固障害を有する患者</li> <li>・免疫グロブリンなどの免疫調節薬の静脈内投与を現在受けている、又は全身性コルチコステロイドの長期投与を受けている患者</li> <li>・スクリーニングにおいて以下を示す患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 血小板数が 100,000/<math>\mu</math>L 未満</li> <li>- 血清 AST、又は血清 ALT が基準値上限の 5 倍を超える</li> <li>- 血清中クレアチニン濃度が基準値上限の 2 倍を超える</li> </ul> </li> <li>・CD4 リンパ球数が 200/<math>\text{mm}^3</math> 未満の HIV 陽性患者（HIV 陽性患者は、治験責任医師の判断により本治験に参加し、抗ウイルス療法を受けることが可能である）</li> <li>・Day1 の投与前 4 ヶ月以内に血栓症（深部静脈血栓症、脳卒中、心筋梗塞又は動脈塞栓を含む）が発現した患者</li> <li>・Day1 の投与前 4 ヶ月以内に中枢神経系、消化管、頸部/咽頭部に生命を脅かす出血エピソード、又は重篤な外傷性出血エピソードが発現した患者、あるいは主要な外科的介入を受けた患者</li> </ul> <p>[オンデマンド療法群の患者のみ]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・活動性滑膜炎を有する患者</li> <li>・活動（例えば、スポーツ）の前に予防的な措置として、FIX 製剤の投与を月に 2 回以上、定期的に受ける患者 など</li> </ul>

## V. 治療に関する項目

	<p>試験方法</p> <p>約 1 ヶ月間のスクリーニング期間、最長 14 日間の PK 評価期間、12~14 ヶ月間の治療期間とした。治療期間には定期補充療法（定期補充療法群：第 1 群）又はオンデマンド療法（オンデマンド療法群：第 2 群）で本剤を投与した後、全例を定期補充療法に移行した。</p> <p>試験期間中に緊急性のない手術を要する患者は、外科的サブスタディへの登録を可能とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>定期補充療法（第 1 群） <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤 35~50 IU/kg を週 1 回、26~30 週間投与した後、特定の基準<sup>a</sup>に合致した場合、さらに 30 週間以上、10 又は 14 日間隔で 75 IU/kg を投与するレジメンへの移行<sup>b</sup>を可能とした。いずれかの 28 日間に自然出血を 1 回以上引き起こした場合、本剤の用量を最大 75 IU/kg まで増量可能とした。週 1 回投与期間中は、臨床状態及び FIX 活性のトラフ値に基づいた減量を可能とした。</li> <li>レジメン切替えの基準を満たさない、又は切替えを希望しない場合は、試験終了まで 7 日間隔、同じ用量で継続した。</li> </ul> </li> <li>a 以下のすべてを満たす患者： <ul style="list-style-type: none"> <li>前月の投与量が安定している（用量調整をしていない）</li> <li>前月に自然出血エピソードの発現がない</li> <li>移行時点の週 1 回の本剤投与量が 50 IU/kg 以下</li> <li>10 又は 14 日間隔の用法への切替えを希望する</li> </ul> </li> <li>b 移行後のレジメン：移行時点の本剤の週 1 回投与量により決定 <ul style="list-style-type: none"> <li>≤40 IU/kg 以下：75 IU/kg 14 日間隔</li> <li>&gt;40 IU/kg かつ ≤50 IU/kg：75 IU/kg 10 日間隔</li> <li>&gt;50 IU/kg：そのまま維持</li> </ul> </li> </ul> <p>また、いずれかの 2 ヶ月間に部位を問わず自然出血を 2 回引き起こした場合、以下のレジメンへの切替え可能とした</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>14 日間隔：切替え前の週 1 回投与時の投与量で投与間隔を 10 日に短縮</li> <li>10 日間隔：切替え前の週 1 回投与時の投与量で投与間隔を 7 日に短縮</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>オンデマンド療法群の定期補充療法（第 2 群） <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤による 26 週間（少なくとも 12 週間）のオンデマンド療法完了時、又は自然出血エピソードが少なくとも 12 回発現のいずれか早い時点で、本剤 35~50 IU/kg の 7 日間隔の定期補充療法に切替え、本試験の終了まで 7 日間隔の定期補充療法を継続した。</li> <li>定期補充療法の最初の 4 週間において、必要に応じて最大 75 IU/kg までの増量を可能とした。4 週間を経過した時点における投与量は、試験終了まで維持した。</li> </ul> </li> <li>オンデマンド療法（すべての患者） <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の初回投与量は、世界血友病連合の推奨に基づき、最低用量 35 IU/kg として、PK データ等を用いて算出した。止血が得られた後は、治験責任医師の判断により本剤の維持用量の処方も可能とした。定期補充療法期間中にオンデマンド療法を受ける際も、可能であれば定期補充療法のスケジュールを継続することとした。</li> </ul> </li> <li>外科的サブスタディ <ul style="list-style-type: none"> <li>手術前は FIX 活性レベルを 60~80%以上に上昇するように、本剤 50~100 IU/kg を単回ボラス（急速静注）投与した。手術中は FIX 活性を測定し、必要に応じて追加投与した。手術後は世界血友病連合が推奨する FIX 活性レベルに従い追加投与を行うことを可能とした。</li> </ul> </li> </ul>
--	---

## V. 治療に関する項目

<p>評価項目</p>	<p><b>【主要評価項目】</b>  有効性  オンデマンド療法群（第 2 群）でのオンデマンド療法期間と定期補充療法期間における自然出血の年間出血回数（AsBR）  安全性  ナイメゲン変法を用いたベセスダ測定に基づくインヒビターの発現 [インヒビターが検出（0.6 BU/mL 以上）され、かつ再検査でも検出された場合]</p> <p><b>【副次評価項目】</b>  薬物動態（PK）  50 IU/kg 単回投与後の PK [投与 30 分後の回収率（IR）、血中半減期（<math>t_{1/2}</math>）など]  ※FIX 活性はシリカを含む aPTT 試薬を用いた凝固一段法による中央測定により算出し、標準に対する% [100%=1 IU/mL（100 IU/dL）] とした。</p> <p>有効性  止血が得られるまでの投与回数、4 点順序尺度（著効、有効、やや有効、無効/反応なし）に基づいた治験責任医師（又は外科医）による止血効果の総合的臨床評価（出血、周術期止血管理）、定期補充療法期間中の本剤月間投与量、定期補充療法群患者の AsBR  安全性  副作用（本剤に関連する有害事象）の発現頻度、抗体の発現</p> <p><b>【追加の評価項目】</b>  年間出血回数、従来の FIX 製剤と比較した本剤月間投与量  など</p>
<p>解析手法</p>	<p>有害事象は件数を器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別に要約、臨床検査値（凝固因子活性検査値を含む）、本剤又は CHO 宿主細胞由来タンパク質の抗体の検査結果、及びバイタルサイン測定結果を要約した。</p>
<p>統計手法</p>	<p>有効性解析：  本試験における有効性の要約及び解析は、有効性解析集団を対象に実施し、オンデマンド療法群（第 2 群）の主要解析は、主要有効性解析集団を対象に実施した。解析は PP 解析対象集団も対象にして実施した。</p> <p>定期補充療法に対する反応  主要有効性評価項目は各被験者の AsBR であり、（自然出血エピソードの回数） / （当該治療期間）×365.25 として算出し、AsBR の減少率を、記述統計量で要約し、Wilcoxon 順位和検定を用いて解析した。定期補充療法による AsBR をオンデマンド療法による AsBR で割った比率が 0.50 以上という帰無仮説の検定を、片側 0.025 の有意水準で実施した。</p> <p>定期補充療法期間中の欠測値に関する仮定に対し、結果の頑健性を評価するため、オンデマンド療法群（主要有効性解析集団）の AsBR について感度分析を 3 回実施し、定期補充療法で認められた AsBR の平均値、定期補充療法で認められた AsBR の最大値、及びオンデマンド療法の患者の AsBR を用いて、定期補充療法による AsBR の欠測値を推定した。</p> <p>主要解析は、第 2 群の治療を受けた全ての出血エピソードに関して実施し、第 2 群の自然出血エピソードの年間回数も、主要有効性解析集団を対象に解析した。解析結果は、各治療期間のポアソン分布に基づき、95%CI と共に示した。対応する定期補充療法 / オンデマンド療法の比率も、95%CI と共に示した。</p>

## V. 治療に関する項目

<p>統計手法 (つづき)</p>	<p><b>【外科的サブスタディ】</b> 外科的サブスタディでは有効性の要約及び解析を、外科手術解析集団を対象に実施し治験責任医師／外科医による周術期の出血管理に対する総合的な臨床評価を、評価時点別に集計した。</p> <p>PK解析： PK解析集団を対象に、ベースライン値で補正した濃度と補正していない濃度の双方に関して、記述統計量及び幾何平均を、薬剤用量別及び規定の時点別に提示した。記述統計量は、製剤別、投与群別、被検体別、ベースライン値での補正の有無別に層別化した。</p> <p>安全性解析： インヒビター産生の発生割合の両側 95%信頼区間を算出した。インヒビターを有する被験者がいない場合は、片側 97.5%CI 上限値を算出した。</p>																																																				
<p>試験結果</p>	<p>63 例 [定期補充療法群 (第 1 群) 40 例、オンデマンド療法群 (第 2 群) 23 例] が登録された。本剤が投与された、63 例全例を安全性及び有効性解析対象集団とした。(そのうち 4 例 (定期補充療法群 3 例、オンデマンド療法群 1 例) は、外科的サブスタディにも参加した。)</p> <p>有効性 <b>【第 2 群の自然出血の年間出血回数】</b> (主要評価項目) 第 2 群でオンデマンド療法期間と定期補充療法期間の両方の治療を受けた 19 例における自然出血の年間出血回数 (AsBR) の中央値 (Q1、Q3) は、それぞれ 15.43 (7.98、17.96) 及び 0.00 (0.00、0.96) と、定期補充療法期間で低く、AsBR が 100%有意に減少した (P&lt;0.0001)。 なお、日本人 3 例においても同様の低下が認められた。</p> <p style="text-align: center;"><b>オンデマンド療法群 (第 2 群) における自然出血の 年間出血回数 (AsBR)</b></p> <table border="1" data-bbox="691 1328 1418 1823"> <thead> <tr> <th>年間出血回数 (件/年/例)</th> <th>出血時 オンデマンド 療法</th> <th>週 1 回 定期補充療法</th> <th>定期補充療法 による AsBR 減少率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全例</td> <td>N=19</td> <td>N=19</td> <td>N=19</td> </tr> <tr> <td>平均値 (SD)</td> <td>14.57 (8.42)</td> <td>0.73 (1.17)</td> <td>95.96 (5.54)</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>15.43</td> <td>0.00</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>(Q1、Q3)</td> <td>(7.98、17.96)</td> <td>(0.00、0.96)</td> <td>(90.53、100.00)</td> </tr> <tr> <td>範囲</td> <td>2.0、39.5</td> <td>0.0、4.2</td> <td>82.8、100.00</td> </tr> <tr> <td>P 値<sup>a</sup></td> <td>—</td> <td>—</td> <td>&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td>日本人</td> <td>N=3</td> <td>N=3</td> <td>N=3</td> </tr> <tr> <td>平均値 (SD)</td> <td>12.78 (9.45)</td> <td>1.30 (1.18)</td> <td>92.92 (6.24)</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>16.70</td> <td>1.58</td> <td>90.53</td> </tr> <tr> <td>(Q1、Q3)</td> <td>(2.00、19.64)</td> <td>(0.00、2.31)</td> <td>(88.23、100.00)</td> </tr> <tr> <td>範囲</td> <td>2.0、19.6</td> <td>0.0、2.3</td> <td>88.2、100.0</td> </tr> <tr> <td>P 値<sup>a</sup></td> <td>—</td> <td>—</td> <td>算出せず</td> </tr> </tbody> </table> <p>Q1：第 1 四分位値、Q3：第 3 四分位値 a：AsBR の比 (定期補充療法/オンデマンド療法) が 0.50 以上という帰無仮説 (H<sub>0</sub>) の Wilcoxon 符号付順位和検定に基づく。</p>	年間出血回数 (件/年/例)	出血時 オンデマンド 療法	週 1 回 定期補充療法	定期補充療法 による AsBR 減少率	全例	N=19	N=19	N=19	平均値 (SD)	14.57 (8.42)	0.73 (1.17)	95.96 (5.54)	中央値	15.43	0.00	100	(Q1、Q3)	(7.98、17.96)	(0.00、0.96)	(90.53、100.00)	範囲	2.0、39.5	0.0、4.2	82.8、100.00	P 値 <sup>a</sup>	—	—	<0.0001	日本人	N=3	N=3	N=3	平均値 (SD)	12.78 (9.45)	1.30 (1.18)	92.92 (6.24)	中央値	16.70	1.58	90.53	(Q1、Q3)	(2.00、19.64)	(0.00、2.31)	(88.23、100.00)	範囲	2.0、19.6	0.0、2.3	88.2、100.0	P 値 <sup>a</sup>	—	—	算出せず
年間出血回数 (件/年/例)	出血時 オンデマンド 療法	週 1 回 定期補充療法	定期補充療法 による AsBR 減少率																																																		
全例	N=19	N=19	N=19																																																		
平均値 (SD)	14.57 (8.42)	0.73 (1.17)	95.96 (5.54)																																																		
中央値	15.43	0.00	100																																																		
(Q1、Q3)	(7.98、17.96)	(0.00、0.96)	(90.53、100.00)																																																		
範囲	2.0、39.5	0.0、4.2	82.8、100.00																																																		
P 値 <sup>a</sup>	—	—	<0.0001																																																		
日本人	N=3	N=3	N=3																																																		
平均値 (SD)	12.78 (9.45)	1.30 (1.18)	92.92 (6.24)																																																		
中央値	16.70	1.58	90.53																																																		
(Q1、Q3)	(2.00、19.64)	(0.00、2.31)	(88.23、100.00)																																																		
範囲	2.0、19.6	0.0、2.3	88.2、100.0																																																		
P 値 <sup>a</sup>	—	—	算出せず																																																		

## V. 治療に関する項目

試験結果  
(つづき)

**【定期補充療法群の年間出血回数】** (副次/追加の評価項目)

定期補充療法群における AsBR 及び関節内出血の年間出血回数の中央値は、すべての投与レジメンでいずれも 0.00 であった。10 及び 14 日間隔の AsBR は、7 日間隔レジメンに対して非劣性 [95%信頼区間 (CI) の下限 > -6] であり、AsBR の平均値の差は 1 件/年未満であった。

日本人において、症例は限られたが、14 日間隔の定期補充療法は 7 日間隔よりも年間総出血エピソードが低かった。

**定期補充療法群における出血の種類別年間出血回数**

年間出血回数 (件/年/例)	7 日間隔の 定期補充療法 合計 (第 1 群+第 2 群) (N=59)	第 1 群		
		7 日間隔 (N=40)	10 日間隔 (N=7)	14 日間隔 (N=21)
自然出血 (AsBR)				
平均値 (SD)	0.59 (1.14)	0.52 (1.12)	0.13 (0.33)	1.07 (2.11)
中央値	0.00	0.00	0.00	0.00
(Q1, Q3)	(0.00, 0.75)	(0.00, 0.00)	(0.00, 0.00)	(0.00, 1.00)
範囲	0.0, 4.5	0.0, 4.5	0.0, 0.9	0.0, 7.3
関節内出血				
平均値 (SD)	1.39 (2.48)	0.89 (1.44)	0.34 (0.62)	1.42 (2.71)
中央値	0.00	0.00	0.00	0.00
(Q1, Q3)	(0.00, 2.30)	(0.00, 1.53)	(0.00, 0.88)	(0.00, 1.04)
範囲	0.0, 15.5	0.0, 4.7	0.0, 1.5	0.0, 9.1

Q1 : 第 1 四分位値、Q3 : 第 3 四分位値

**【薬剤使用量】** (副次/追加の評価項目)

定期補充療法期間における本剤の平均月間投与量 [標準偏差 (SD)] は、7 日及び 14 日間隔でそれぞれ 202.7 (47.9) IU/kg 及び 157.4 (16.3) IU/kg であり、従来の FIX 製剤の月間投与量 [320.7 (208.8) IU/kg] より減少していた。

一方、日本人患者における本剤の平均月間投与量 (SD) は、7 日間隔の合計 (9 例) で 181.7 (36.2) IU/kg であった。

**【止血が得られるまでの本剤の投与回数】** (副次評価項目)

治療を要した出血エピソードのほとんどは、本剤 1 回又は 2 回の投与で止血が得られ、全体の治療成功確率<sup>\*</sup>は 98.6 [353/358 件、(95%CI : 96.2, 99.5%)] であった。また、治験責任医師による止血効果の有効性評価は「著効」(297/358 件、83.0%) もしくは「有効」(40/358 件、11.2%) であった。出血エピソードに対して、止血を得るのに要した 1 回当たりの本剤投与量中央値は、46.7 IU/kg であった。

<sup>\*</sup>1~2 回の投与で止血を得られる確率。繰り返し測定モデルにより求めてパーセント値で表した。

## V. 治療に関する項目

試験結果  
(つづき)

### 治験責任医師による出血に対する止血効果の総合的な臨床評価

	定期補充療法群 (N=40)	オンデマンド療法群 (N=23)	合計 (N=63)
治療を要した 出血 エピソード数	101	257	358
著効	72 (71.3)	225 (87.5)	297 (83.0)
有効	21 (20.8)	19 (7.4)	40 (11.2)
やや有効	3 (3.0)	6 (2.3)	9 (2.5)
無効/反応なし	0	1 (0.4)	1 (0.3)
欠測	5 (5.0)	6 (2.3)	11 (3.1)

例数 (%)

#### 【評価基準】

著効：初回投与 24 時間後に、疼痛の軽減及び/又は他覚的な出血症状が明らかに改善し、かつ、止血の達成のための追加投与が不要である。

有効：初回投与 24 時間後に、明らかな疼痛の軽減及び/又は出血症状が改善したが、止血の達成には 2 回目の投与を必要とした。

やや有効：初回投与 24 時間後に、疼痛が軽減及び/又は出血症状がおそらく又はわずかに改善したが、止血の達成にはさらに 2 回以上の投与を必要とした。

無効/反応なし：初回投与 24 時間後に、改善がなかった、又は症状の悪化を認め、止血の達成には他の FIX 製剤又は血漿製剤の投与を必要とした。

#### 【周術期止血管理に対する臨床評価】(副次評価項目)

4 例が 6 件の手術を受けた。内訳は、両乳房切除及び人工膝関節全置換術 2 回 (1 例で 3 回の手術を施行)、痔核切除 (1 例)、抜智歯 (1 例) 及び抜歯 (1 例) であった。すべての症例が手術前に本剤の投与を 1 回受けた。

創閉鎖時及び外科的サブスタディの終了時点 (術後 14 日) に治験責任医師が評価した止血効果はすべての手術において「著効」又は「有効」であった。なお、日本人の症例はなかった。

14 日間の術後期間中の投与回数は、手術を受けたすべての患者の合計で 21 回であり、手術時 (手術前から術後 336 時間後まで) の本剤総使用量の中央値 (Q1、Q3) は 217 (179、340) IU/kg であった。

#### 【評価基準】

著効：臨床的止血が正常 (非血友病患者の同様の手術で予想される止血達成) と明らかに違わない、又は、術中失血量が予想される失血量の 120% を超えない。

有効：量的及び/又は質的に、正常～軽度の止血の異常 (軽度の oozing、非血友病患者との比較における失血量の増加と止血までの時間の延長) を示す、又は、術中失血量が予想される失血量の 120% より多く 130% 以下である。

やや有効：量的及び/又は質的に、中等度の止血の異常 (制御が困難な中等度の出血) を示し、術中失血量が「有効」で規定した基準より多い。

無効/反応なし：量的及び/又は質的に、重度の止血の異常 (制御が困難な重度の出血) を示し、かつ/又は、完全な止血のためには他の FIX 製剤又は血漿製剤の投与による追加の止血処理を必要とする。

## V. 治療に関する項目

<p>試験結果 (つづき)</p>	<p>安全性</p> <p><b>【インヒビター/抗体】</b> (主要/副次評価項目)</p> <p>安全性解析集団においてインヒビター (主要評価項目) の発現率は0% (95%CI : 0.0, 5.7%) であった。本剤又は CHO 宿主細胞由来タンパク質に対する抗体 (副次評価項目) の発現が報告された症例はなかった。</p> <p><b>【有害事象/副作用等】</b> (副次評価項目)</p> <p>本剤との因果関係ありと判断された有害事象 (副作用) は 5/63 例 (7.9%) に 11 件認められ、その内訳は発疹 5 件、湿疹、頭痛各 2 件、浮動性めまい、注射部位血種及び過敏症反応各 1 件で、いずれも重症度は軽度又は中等度であった。このうち 2 例 (過敏症反応、頭痛各 1 例) は投与中止に至った。死亡例、重篤な副作用は報告されなかった。アナフィラキシー反応、血栓塞栓性事象の発現及び血液凝固活性上昇の徴候も認められなかった。</p> <p>本剤投与後の局所忍容性評価では、極めて軽微又は軽微な注入部位反応が、全体の 15%未満の症例で報告された。</p> <p>日本人において、1/10 例 (10.0%) に 3 件の副作用が発現した (頭痛 2 件、湿疹 1 件)。同症例に発現した頭痛により本剤の投与を中止した。</p>
-----------------------	--

### ②国際多施設共同非盲検第Ⅲb 相試験 (日本人及び外国人データ、継続試験 : 3003 試験)<sup>3, 4, 7)</sup>

<p>目的</p>	<p>血友病 B 患者を対象に、出血抑制 (定期補充療法) における本剤の有効性及び FIX インヒビターの発現を含む安全性を評価する。(外科的サブスタディでの術中の出血予防と管理を含む)</p>
<p>試験デザイン</p>	<p>国際、多施設共同 (15 カ国 39 施設)、プロスペクティブ、非盲検、第Ⅲb 相継続試験</p> <p><b>【実施国】</b> オーストラリア、オーストリア、ブルガリア、カナダ、チェコ共和国、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、日本、マレーシア、フィリピン、南アフリカ、スペイン、米国</p>
<p>対象</p>	<p>先天性血液凝固第Ⅸ因子欠乏症 (血友病 B) 患者 83 例 (日本人 9 例を含む)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・第 1 群 : 3001 試験の第 1 群 (定期補充療法)、3002 試験又はその他のリードイン試験を完了した患者 60 例</li> <li>・第 2 群 : 3001 試験の第 2 群 (オンデマンド療法から定期補充療法へ移行) を完了した患者 16 例</li> <li>・第 3 群 : 本剤のリードイン試験に参加していない緊急性のない大手術を予定している患者 7 例 (第 1、2 群を含めて 13 例)</li> </ul>
<p>主な選択基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・男性患者</li> <li>・重症血友病 B 患者 (FIX 活性 ≤ 2%)</li> <li>・FIX インヒビター発現歴がない患者</li> <li>・第 1 群及び第 2 群 : 治験依頼者である CSL ベーリング社が実施した本剤試験を完了した患者</li> <li>・第 3 群 (フランスを除く) : 緊急性のない大手術を予定している年齢 12~70 歳の患者</li> </ul>

## V. 治療に関する項目

### 主な除外基準

#### 全群：

- ・ 治験期間中に禁止されている治療（本剤以外の FIX 製剤、本剤以外の治験薬）を受けている患者

#### 第 1 群及び第 2 群のみ：

- ・ 投与日数が計 100 ED に到達する前で、本試験に参加することを望まない患者

#### 第 3 群のみ：

- ・ FIX 製剤、あるいは CHO 宿主細胞由来タンパク質に対する過敏症（アレルギー反応又はアナフィラキシー）を有する患者
- ・ 先天性 FIX 欠乏症以外の先天性又は後天性血液凝固障害を有する患者
- ・ 免疫グロブリンなどの免疫調節薬の静脈内投与を現在受けている、又は全身性コルチコステロイドの長期投与を受けている患者
- ・ スクリーニングにおいて以下を示す患者
  - 血小板数が 100,000/ $\mu$ L 未満
  - 血清 AST、又は血清 ALT が基準値上限の 5 倍を超える
  - 血清中クレアチニン濃度が基準値上限の 2 倍を超える
- ・ CD4 リンパ球数が 200/ $\text{mm}^3$  未満の HIV 陽性患者（HIV 陽性患者は、治験責任医師の判断により本治験に参加し、抗ウイルス療法を受けることが可能である）
- ・ 本剤の初回投与前 4 ヶ月以内に血栓症（深部静脈血栓症、脳卒中、心筋梗塞又は動脈塞栓を含む）の徴候のあった患者

## V. 治療に関する項目

<p>試験方法</p>	<p>以下の 3 群から構成され、定期的な投与の用法・用量は、開始から 6 ヶ月間が経過した後に、治験責任医師の判断で変更可能とされ、6 ヶ月間以上安定した用量で 14 日に 1 回投与が行われ、本剤 100 IU/kg の単回投与による薬物動態評価を受けた 18 歳以上の被験者では、本剤 100 IU/kg の 21 日に 1 回投与への変更を可能とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・第 1 群：3001 試験第 1 群又は 3002 試験の投与経験に基づいて、本剤 25～50 IU/kg を 7 日に 1 回、本剤 50～75 IU/kg を 10 日に 1 回、又は本剤 75 IU/kg を 14 日に 1 回で投与することとした。</li> <li>・第 2 群：3001 試験第 2 群を完了した被験者を組み入れ、開始から 6 ヶ月間までは、3001 試験での 7 日に 1 回投与の期間が 26 週未満の被験者に対しては、3001 試験と本試験の投与期間の合計が 26 週に達するまで本剤 25～50 IU/kg を 7 日に 1 回で投与後、本剤 75 IU/kg の 14 日に 1 回投与に変更可能とし、3001 試験での 7 日に 1 回投与の期間が 26 週以上の被験者に対しては本剤 75 IU/kg を 14 日に 1 回で投与することとした。</li> <li>・第 3 群：WFH ガイドラインの推奨に従って、FIX 活性を 60～80%以上まで増加させるため 50～100 IU/kg 以上の本剤を手術開始約 3 時間前に単回投与し、必要に応じ術中・術後に本剤を追加投与することとした。周術期の投与が終了後、定期的な投与を開始し、開始から 6 ヶ月間は本剤 25～50 IU/kg を 7 日に 1 回で投与することとした。手術中は FIX 活性を測定し、必要に応じて追加投与した。手術後は世界血友病連合が推奨する FIX 活性レベルに従い追加投与を行うことを可能とした。</li> </ul>
<p>評価項目</p>	<p><b>【主要評価項目】</b>          安全性          ナイメゲン変法を用いたベセスダ測定に基づくインヒビターの発現 (0.6 BU/mL 以上) の有無</p> <p><b>【副次評価項目】</b>          有効性          年間出血回数 (AsBR) 及び出血を生じた被験者数 (ABR)</p> <p>安全性          有害事象及び副作用 (本剤に関連する有害事象) の発現頻度</p> <p><b>【探索的評価項目】</b>          患者当たりの年間の総投与日数、本剤又は CHO 細胞由来タンパク質に対する抗体の発現</p> <p><b>【その他の評価項目】</b>          薬物動態 (PK)          単回投与時における 0 時間から最終定量可能時間までの血中濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>0-t</sub>)、血中半減期 (t<sub>1/2</sub>)、投与 30 分後の回収率 (IR)、クリアランス (CL) など</p> <p><b>【外科的サブスタディ】</b>          有効性 (2015 年 7 月 28 日カットオフ時点まで)          4 点順序尺度 (著効、有効、やや有効、無効/反応なし) に基づいた治験責任医師による周術期止血効果の総合的臨床評価</p>

## V. 治療に関する項目

<p>統計手法</p>	<p><b>【主要評価項目】</b>            インヒビター産生を全体について要約し、インヒビター産生の発生割合の両側 95%信頼区間を算出した。インヒビターを有する被験者がいない場合は、片側 97.5%CI 上限値を算出した。</p> <p><b>【副次評価項目】</b>  <b>有効性</b>            定期補充療法期間中の AsBR 及び ABR を、全体及び投与群別に要約し、自然出血エピソードの年間回数も、主要有効性解析集団を対象に解析した。解析結果は、各治療期間のポアソン分布に基づき、95%CI と共に示した。</p> <p><b>安全性</b>            試験治療下で発現した有害事象が 1 件以上発現した被験者数、及び割合並びに事象の件数を、SOC 別及び PT 別に要約した。有害事象は件数を器官別大分類 (SOC)・基本語 (PT) 別に要約、臨床検査値 (凝固因子活性検査値を含む)、本剤又は CHO 宿主細胞由来タンパク質の抗体の検査結果、及びバイタルサイン測定結果を要約した。</p> <p><b>【その他の評価項目】</b>            PK 解析集団を対象に、記述統計量及び幾何平均を、薬剤用量別及び規定の時点別に提示した。記述統計量は、投与群別、年齢別、日本人と非日本人別で層別化した。</p> <p><b>【外科的サブスタディ】</b>            手術に関するデータを症例の叙述として、記述統計もしくは総数で要約した。周術期の止血効果に対する治験責任医師による総合的な臨床評価を 4 点順序尺度に基づいて示した。</p>
<p>試験結果</p>	<p>本試験には 83 例 (12 歳以上 59 例 (うち日本人被験者 9 例)) が組み入れられ、全例を安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とした。</p> <p><b>有効性</b>  <b>【年間出血回数】</b>            用法用量別の ABR 及び AsBR は以下のとおりであった。</p>

## V. 治療に関する項目

試験結果  
(つづき)

用法用量別の ABR 及び AsBR (PTP 集団、12 歳以上)

年間出血回数 (件/年/例)		25~50 IU/kg 7 日間隔 (N=22)	75 IU/kg 14 日間隔 (N=41)	100 IU/kg 21 日間隔 (N=11)
投与期間 (日) の 中央値 [範囲]		477.5 (43, 1416)	682.0 (54, 1479)	819.0 (147, 1131)
自然出血が生じた 被験者数 (例数 (%)) <sup>a</sup>		12 (54.5)	23 (56.1)	4 (36.4)
AsBR	平均値 (SD)	1.30 (1.959)	1.24 (2.256)	0.60 (1.408)
	中央値 (範囲)	0.00 (0.0, 6.5)	0.37 (0.0, 10.4)	0.00 (0.0, 4.7)
	推定値 (95%CI) <sup>b</sup>	1.32 (0.69, 2.55)	1.16 (0.68, 1.97)	0.57 (0.15, 2.11)
出血が生じた 被験者数 (例数 (%)) <sup>a</sup>		17 (77.3)	30 (73.2)	7 (63.6)
ABR	平均値 (SD)	2.50 (2.601)	2.33 (3.358)	1.19 (1.572)
	中央値 (範囲)	1.33 (0.0, 7.5)	0.92 (0.0, 12.7)	0.32 (0.0, 4.7)
	推定値 (95%CI) <sup>b</sup>	2.53 (1.63, 3.92)	2.17 (1.44, 3.26)	1.12 (0.52, 2.42)

ABR (回/人・年) = (評価期間中の出血回数/評価期間の総日数) × 365.25  
(AsBR は自然出血回数を ABR と同様に年換算したもの。)

a: 試験中に用法・用量を変更した被験者は、複数の用法・用量に重複して集計された。

b: 用法・用量、被験者を固定効果とし、評価時点の対数をオフセットとした負の二項回帰モデル

本剤 100 IU/kg の 21 日に 1 回投与を受けた 18 歳以上の被験者 11 例の AsBR の中央値 (範囲) は 0.00 (0.0, 4.7) であった。

100 IU/kg 投与群の年間自然出血回数 (PTP 集団)

年間自然出血回数	定期的な投与の投与間隔		
	7 日間隔 (N=11)	14 日間隔 (N=11)	21 日間隔 (N=11)
平均値 (標準偏差)	0.14 (0.477)	0.23 (0.596)	0.60 (1.408)
中央値 (範囲)	0.0 (0.0, 1.6)	0.0 (0.0, 2.0)	0.0 (0.0, 4.7)

有効性

【周術期止血管理に対する臨床評価】 (主要評価項目)

データカットオフ時点で、外科的サブスタディに参加した 13 例 13 件における周術期の出血抑制効果は、創閉鎖時 (0 時間) 及び 72 時間後/退院時点において「著効」又は「有効」と評価された。28 日間の手術期間中に望ましい FIX レベルが得られ、本剤の投与回数は術前単回投与を含めて計 2~13 回であった。日本人患者は 1 例が参加し、手術後 2 時点 (創閉鎖時 [術後 0 時間] 及び退院時) で治験責任医師が「著効」と評価した。

## V. 治療に関する項目

試験結果  
(つづき)

### 周術期の出血抑制効果

手術	止血効果の評価		
	創閉鎖 (0時間)	72時間又は 退院 <sup>a</sup>	手術期間中の 本剤投与回数 <sup>b</sup>
色素性母斑切除、腰部	報告なし	著効	3
鼻形成及び下鼻甲介骨切除術による粘膜下切除	著効	著効	4
右足関節形成	著効	著効	6
内視鏡的粘膜切除術	著効	著効	4
人工膝関節全置換、左	有効	報告なし	6
人工膝関節全置換、右	著効	著効	7
根管	報告なし <sup>c</sup>	報告なし <sup>c</sup>	3
右膝関節プロテーゼ置換	報告なし <sup>c</sup>	著効	11
包茎環状切除	著効	著効 <sup>d</sup>	3
人工膝関節全エンドプロテーゼ	報告なし <sup>c</sup>	著効 <sup>d</sup>	13
環状切除	著効	著効	2
人工膝関節全置換、右	著効	著効	13
人工膝関節全置換、左	著効	有効	12

a：72時間後、又は72時間後の評価前に退院する場合は退院時

b：術前投与及び術後投与を含むすべての投与を術後14日間（336時間）カウントした。

c：止血効果の総合的な評価（著効）のみが報告された。

d：術後24時間の時点での評価

注：2015年7月28日のデータカットオフ時点のデータ

[評価基準]

著効：臨床的止血が正常（非血友病患者の同様の手術で予想される止血達成）と明らかに違わない、又は、術中失血量が予想される失血量の120%を超えない。

有効：量的及び又は質的に、正常～軽度の止血の異常（軽度のoozing、非血友病患者との比較における失血量の増加と止血までの時間の延長）を示す、又は、術中失血量が予想される失血量の120%より多く130%以下である。

やや有効：量的及び又は質的に、中等度の止血の異常（制御が困難な中等度の出血）を示し、術中失血量が「有効」で規定した基準より多い。

無効/反応なし：量的及び又は質的に、重度の止血の異常（制御が困難な重度の出血）を示し、かつ又は、完全な止血のためには他のFIX製剤又は血漿製剤の投与による追加の止血処理を必要とする。

### 安全性

#### 【インヒビター】（主要評価項目）

安全性解析対象集団83例において、インヒビターの発現の報告はなかった。

#### 【有害事象/副作用等】（副次評価項目）

12歳以上の被験者の86.4%（51/59例）に330件の有害事象が認められた。副作用は2例に2件（浮動性めまい、末梢性虚血）認められ、末梢性虚血は、治験責任医師により本剤との因果関係ありとされたが、以前受けた膝関節置換術に起因している可能性が示唆されたことから治験依頼者により因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、10例に19件（鉄欠乏性貧血2件、扁桃周囲膿瘍、関節腫脹、末梢性虚血、関節炎、血清フェリチン減少、痔核、食道炎、挫傷、血腫、交通事故、処置後出血、出血性関節症、大腸ポリープ、血友病性関節症、貧血、大腿骨骨折、頭蓋内出血が各1件）認められた。

死亡に至った頭蓋内出血の1例は、50 IU/kgの10日に1回投与を実施しており、当該事象はオートバイ事故によるもので、本剤との因果関係は否定された。

試験中止に至った有害事象はなかった。

## V. 治療に関する項目

試験結果  
(つづき)

21日に1回投与を行った11例を含む、本試験の12歳以上の被験者59例中（うち日本人9例）、2例（3.4%、日本人では発現なし）に副作用が認められ、その内訳は浮動性めまい、末梢性虚血が各1例（1.7%）であった。

日本人被験者9例のうち、88.9%（8/9例）に86件の有害事象が認められた。副作用は認められなかった。重篤な有害事象は1例に4件（大腸ポリープ、血友病性関節症、貧血、大腿骨骨折）認められ、転帰は血友病性関節症が軽快、その他は回復であった。

薬物動態

### 【薬物動態（PK）】

本試験では、6ヵ月間以上安定した用量で14日に1回投与が行われ、100 IU/kgの単回投与による薬物動態評価を受けた18歳以上の被験者では、75 IU/kgの14日に1回投与から、100 IU/kgの21日に1回投与への変更が可能とされており、19例のうち16例に本剤100 IU/kgが投与され、血漿中のFIX活性が測定された。

100 IU/kgの21日に1回投与を含む全ての用法・用量において、FIX活性トラフ値の中央値は、全集団及び日本人でいずれも5%を上回った。

18歳以上における用法・用量別のFIX活性トラフ値（%）  
の中央値（範囲）

用法・用量	全集団		日本人	
	例数 <sup>a</sup>	中央値（範囲）	例数 <sup>a</sup>	中央値（範囲）
25~50 IU/kg 7日間隔	6	22.05 (12.5, 47.7)	3	18.10 (12.5, 27.4)
75 IU/kg 14日間隔	25	13.20 (3.2, 40.1)	3	7.80 (3.2, 14.8)
100 IU/kg 21日間隔	6	7.70 (3.9, 11.0)	3	7.70 (4.6, 10.8)

a：データを得た被験者数

100 IU/kg 単回投与後の薬物動態パラメータについては以下のとおりであった。

本剤100 IU/kgの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

	全集団（N=16）	日本人（N=3）
IR <sup>a</sup> [(IU/dL) / (IU/kg)]	1.02±0.128	0.87±0.058
C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (IU/dL)	102.22±12.898	88.47±7.538
AUC <sub>0-inf</sub> (時間×IU/dL)	17068.41±3269.837	16420.24±858.553
t <sub>1/2</sub> (時間)	143.20±37.360	144.23±24.526
CL (mL/時間/kg)	0.61±0.118	0.62±0.057
V <sub>ss</sub> (dL/kg)	1.12±0.120	1.23±0.129

a：投与後のFIX活性から投与前のFIX活性を差し引くことで補正した値

## V. 治療に関する項目

<p>試験結果 (つづき)</p>	<p>有効性 【周術期止血管理に対する臨床評価】(主要評価項目) データカットオフ時点で、外科的サブスタディに参加した 13 例 13 件における周術期の出血抑制効果は、創閉鎖時 (0 時間) 及び 72 時間後/退院時点において「著効」又は「有効」と評価された。28 日間の手術期間中に望ましい FIX レベルが得られ、本剤の投与回数は術前単回投与を含めて計 2~13 回であった。日本人患者は 1 例が参加し、手術後 2 時点 (創閉鎖時 [術後 0 時間] 及び退院時) で治験責任医師が「著効」と評価した。</p>
<p>2) 安全性試験</p>	<p>注) 本剤の本邦における承認された用法及び用量は「通常、1 回体重 1kg 当たり 50 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 35~50 国際単位を 7 日に 1 回投与する。また、患者の状態に応じて、体重 1kg 当たり 75 国際単位の 14 日に 1 回投与に変更することもできる。さらに、14 日に 1 回投与し、6 ヶ月以上状態が安定している 12 歳以上の患者では、患者の状態に応じて、体重 1kg 当たり 100 国際単位の 21 日に 1 回投与に変更することもできる。なお、いずれの投与間隔においても投与量は適宜調節するが、7 日又は 14 日に 1 回投与の場合は 1 回体重 1kg 当たり 75 国際単位を、21 日に 1 回投与の場合は 1 回体重 1kg 当たり 100 国際単位を超えないこと。」である。</p> <p>該当資料なし</p>

## V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験	① 12 歳未満の小児に対する国際多施設共同非盲検第Ⅲ相試験（外国人データ：3002 試験） <sup>3, 8)</sup>
目的	重症の小児血友病 B 患者を対象に、本剤単回投与後の薬物動態 (PK)、及び安全性として FIX インヒビターの発現を評価する。
試験デザイン	国際、多施設共同（10 ヶ国 18 施設）、プロスペクティブ、非盲検、第Ⅲ相試験（小児） 【実施国】オーストラリア、オーストリア、カナダ、チェコ共和国、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、ロシア、スペイン
対象	12 歳未満の先天性血液凝固第Ⅸ因子欠乏症（血友病 B）患者 27 例（6 歳未満 12 例、6 歳以上 12 歳未満 15 例） ・外科的サブスタディ：2 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・12 歳未満、体重 10 kg 以上の男性患者</li> <li>・重症血友病 B 患者（FIX 活性 ≤ 2%）</li> <li>・FIX インヒビター発現の既往が確認されていない患者</li> <li>・FIX 補充療法を現在受けており、FIX 製剤の投与日数が 150 ED 以上（6 歳以上 12 歳未満）又は 50 ED 以上（6 歳未満）の患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・FIX 製剤、あるいは CHO 宿主細胞由来タンパク質に対する過敏症（アレルギー反応、又はアナフィラキシー）を有する患者</li> <li>・先天性 FIX 欠乏症以外の先天性又は後天性血液凝固障害を有する患者</li> <li>・免疫グロブリンなどの免疫調節薬の静脈内投与を現在受けている、又は全身性コルチコステロイドの長期投与を受けている患者</li> <li>・スクリーニングにおいて以下を示す患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 血小板数が 100,000/μL 未満</li> <li>- 血清 AST、又は血清 ALT が基準値上限の 5 倍を超える</li> <li>- 血清中クレアチニン濃度が基準値上限の 2 倍を超える</li> </ul> </li> <li>・CD4 リンパ球数が 200/mm<sup>3</sup> 未満の HIV 陽性患者</li> <li>・Day1 の投与前 4 ヶ月以内に生命を脅かす出血エピソード又は外科的大処置を実施した患者</li> <li>・Day1 の投与前 4 ヶ月以内に血栓症（深部静脈血栓症、脳卒中、心筋梗塞及び動脈塞栓を含む）の徴候があった患者</li> <li>・本試験期間中に大手術を予定していた患者 など</li> </ul>
試験方法	1 ヶ月未満のスクリーニング期間、最長 14 日の PK 評価期間及び約 11 ヶ月間の治療期間とした。最終来院日に第Ⅲb 相継続試験へ登録していない場合は、本試験を継続することができた。全例が定期補充療法及びオンデマンド療法を受け、試験期間中に緊急性のない小手術を要した患者は、外科的サブスタディへの登録を可能とした。

## V. 治療に関する項目

<p>試験方法 (つづき)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・定期補充療法 初回投与量は 35～50 IU/kg 週 1 回で開始し、最大 75 IU/kg まで調整可能とした。自然破綻出血が 1 回でも発現した場合、7 日間の投与間隔で FIX 活性のトラフ値を 3%超～5%に保つことを目標に、本剤の投与量を 5～15 IU/kg ずつ、最大 75 IU/kg まで増量可能とした。FIX 活性のトラフ値が不必要に高い場合は、週 1 回の投与量を調整し、減量できることとした。</li> <li>・オンデマンド療法 試験開始時の PK 評価で得られたデータ等に基づき、初回投与量を 35～50 IU/kg として投与量を算出・設定し、最大 75 IU/kg まで調整可能とした。出血エピソードの処置として、本剤の維持投与を必要とした場合（世界血友病連合の推奨により、止血後に FIX 活性レベルを数日間維持させるため）、可能であれば本剤の 2 回目の投与前に FIX 活性レベルを確認し、1 回目の投与後 24 時間以上経過後に投与した。止血が得られた後、治験責任医師の指示により本剤の維持用量の処方も可能とした。患者が出血エピソードに対するオンデマンド療法を受ける際も、可能であれば定期補充療法のスケジュールを継続することとした。</li> <li>・外科的サブスタディ 手術前は FIX 活性レベルを 60～80%以上に上昇するように、本剤 50～100 IU/kg を単回ボラス（急速静注）投与した。手術中は FIX 活性を測定し、必要に応じて追加投与した。手術後は世界血友病連合が推奨する FIX 活性レベルに従い追加投与を行うことを可能とした。</li> </ul>
<p>評価項目</p>	<p><b>【主要評価項目】</b> 薬物動態 (PK) 50 IU/kg 単回投与後の PK 及び血漿中 FIX 活性レベルにより評価される従来の FIX 製剤の PK [回収率 (IR)、血中半減期 (<math>t_{1/2}</math>) など] ※FIX活性はシリカを含む aPTT 試薬を用いた凝固一段法による中央測定により算出し、標準に対する% [100%=1 IU/mL (100 IU/dL)] とした。</p> <p>安全性 ナイメゲン変法を用いたベセスダ測定に基づくインヒビターの発現 (0.6 BU/mL 以上)</p> <p><b>【副次評価項目】</b> 有効性 本剤の投与量 (投与回数並びに月間、年間及び 1 出血エピソード当たりの投与量)、止血が得られるまでの投与回数 安全性 副作用 (本剤に関連する有害事象) の発現頻度、抗体の発現</p> <p><b>【その他の評価項目】</b> 4 点順序尺度 (著効、有効、やや有効、無効/反応なし) に基づいた治験責任医師による止血効果の総合的臨床評価 (出血、周術期止血管理)、定期補充療法期間中の年間出血回数 (ABR) など</p>

## V. 治療に関する項目

統計手法	<p><b>【主要評価項目】</b></p> <p><b>PK 解析</b></p> <p>PK 解析集団を用いて、本剤の PK 及び従来製剤由来の FIX を評価した。ベースラインで補正及び未補正の PK パラメータの両方について、記述統計量 [n、平均値、標準偏差 (SD)、中央値、最小値、最大値、及び%変動係数 (%CV)] を製剤 (本剤及び従来製剤) 別及び年齢層 (6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満) 別に示した。平均活性レベル及び抗原量 (該当する場合) について、ベースラインで補正及び未補正の両パラメータの記述統計量を、基準時点、治療別及び年齢層別に示した。最大濃度までの時間 (<math>t_{max}</math>) については、n、中央値、最小値及び最大値のみを示した。</p> <p><b>安全性</b></p> <p>安全性解析は、安全性解析集団を用いて行った。本剤のインヒビター産生の発生率の推定は、本剤の投与日数にかかわらずインヒビターを有する全ての被験者を分子に、投与日数が 50 ED 以上の被験者+投与日数が 50 ED 未満だがインヒビターを有する被験者を分母に含めた。インヒビター産生の発生率の両側 95%CI を算出した。SAS FREQ プロシジャを使用して Clopper-Pearson CI を求めた。インヒビターの発生率及び 95%CI は安全性解析集団についても示した。</p> <p><b>【副次評価項目】</b></p> <p><b>有効性</b></p> <p>定期補充療法期間中の本剤の投与量について、記述統計量を用いて年齢層別に要約した。止血を得るために本剤を 1 回、2 回又は 2 回超投与した出血エピソードの割合を、全ての出血を対象に、出血の重症度、部位及び種類別に、並びに全体を年齢層別に集計した。1 回又は 2 回の本剤の投与で止血が得られた場合は、治療は成功とみなした。出血治療の成功率の 95%CI を示した。定期補充療法期間中の ABR を、自然、関節及び総出血について、全体及び年齢層別に要約した。治験責任医師による出血に対する止血効果の総合的な臨床評価について、出血の重症度 (軽度/中等度出血及び重大な出血) 別に、全体及び年齢層別に集計した。周術期止血管理を目的とした本剤の止血効果の総合的な臨床評価として、治験責任医師による 4 点順序尺度を用いた評価集計した。</p> <p><b>安全性</b></p> <p>1 件以上の有害事象が発現した被験者数と割合及び事象の件数を、器官別大分類 (SOC) 別及び基本語 (PT) 別に要約した。有害事象の記述的解析には、試験中に記録された全有害事象及び SAE (試験治療下以外で発現した事象及び発現日が手術期間中の有害事象を含めた) の要約を含めた。その他の TEAE の要約には、最大の関連性別の有害事象、最大の重症度別の有害事象、SAE、非重篤の有害事象、投与中止に至った有害事象を含めた。本剤の投与中又は投与後 72 時間以内に発現した TEAE についても要約した。</p> <p><b>【その他の評価項目】</b></p> <p>周術期止血管理を目的とした本剤の止血効果の総合的な臨床評価として、治験責任医師による 4 点順序尺度を用いた評価集計した。ヘモグロビン値について、ベースラインから、術中の最低値及び術後への変化を記述的に要約した。</p>
------	--

## V. 治療に関する項目

### 試験結果

27 例（6 歳未満：12 例、6 歳以上 12 歳未満 15 例）が登録され、本剤の投与を受けた。投与を受けた全症例を安全性、PK、PP 解析対象集団とした。

#### 有効性

#### 【定期補充療法期間中の年間出血回数】（その他の評価項目）

定期補充療法期間中の年間出血回数（ABR）の中央値〔第 1 四分位値（Q1）、第 3 四分位値（Q3）〕は、総出血（総 ABR）及び自然出血（AsBR）でそれぞれ 3.12（0.91、5.91）及び 0.00（0.00、0.91）で、年齢層別の総 ABR 及び AsBR は同程度であった。

#### 出血の年齢層別・種類別年間出血回数（定期補充療法期間中）

年間出血回数 (件/年/例)	6 歳未満 (N=12)	6 歳以上 12 歳未満 (N=15)	合計 (N=27)
総出血（総 ABR）			
発現例数 <sup>a</sup> (%)	11 (91.7)	12 (80.0)	23 (85.2)
平均値 (SD)	4.22 (3.56)	3.44 (3.18)	3.78 (3.31)
中央値	2.64	3.39	3.12
(Q1、Q3)	(2.00、6.48)	(0.76、5.91)	(0.91、5.91)
範囲	0.0、10.7	0.0、9.5	0.0、10.7
自然出血（AsBR）			
発現例数 <sup>a</sup> (%)	1 (8.3)	9 (60.0)	10 (37.0)
平均値 (SD)	0.08 (0.29)	0.96 (1.10)	0.57 (0.94)
中央値	0.00	0.78	0.00
(Q1、Q3)	(0.00、0.00)	(0.00、1.99)	(0.00、0.91)
範囲	0.0、1.0	0.0、3.5	0.0、3.5

Q1：第 1 四分位値、Q3：第 3 四分位値

a：治療を要する出血エピソードを少なくとも 1 回引き起こした患者数

## V. 治療に関する項目

試験結果  
(つづき)

【止血が得られるまでの本剤の投与回数】(副次/その他の評価項目)

治療を要した出血エピソード計 106 件中 103 件で 1 回又は 2 回の投与により止血が得られた [治療成功確率<sup>\*</sup>: 97.2% (95%信頼区間 (CI): 92.0、99.0%)、88.7%は 1 回の投与で止血]。

また、治験責任医師による止血効果の有効性評価は、軽度又は中等度の出血エピソードの大多数が「著効」(78/104 件、75.0%) もしくは「有効」(22/104 件、21.2%) であった。重大な出血エピソードは 6 歳未満に 2 件認められ、止血効果の有効性評価は 2 件とも「有効」であった。

※1~2 回の投与で止血を得られる確率。繰り返し測定モデルにより求めてパーセント値で表した。

[評価基準]

●軽度～中等度の出血時

著効：止血の達成のための追加投与が不要である。初回投与 24 時間後に、他覚的な出血症状 (腫脹、圧痛、及び又は筋骨格系の出血の場合は可動域の減少) が明らかに改善した。

有効：止血の達成のために 2 回目の投与を必要とした。初回投与 24 時間後に、出血症状が改善した。

やや有効：止血の達成のために 2 回超の投与を必要とした。初回投与 24 時間後に、出血症状がわずかに改善した。

無効/反応なし：止血の達成のために他の FIX 製剤又は血漿製剤の投与を必要とした。初回投与 24 時間後に、改善がなかった、又は症状の悪化 (出血症状) を認めた。

●重度又は生命を脅かす出血時

著効：その他の止血処置を実施しなくとも、止血が正常 (非血友病患者における同程度の出血で予想される止血の達成) と臨床的に明らかに違わなかった。

有効：その他の止血処置を実施しなくとも、量的及び又は質的に、正常～軽度の止血の異常 (軽度の oozing、非血友病患者との比較における失血量の増加と止血までの時間の延長) を示した。

やや有効：量的及び又は質的に、中等度の止血の異常 (制御が困難な中等度の出血) を示した。

無効/反応なし：量的及び又は質的に、重度の止血の異常 (制御が困難な重度の出血) を示し、かつ/又は、予想された以上に他の FIX 製剤、クリオプレシテート又は血漿製剤の投与による追加の止血処置を必要とした。

止血を得るのに要した本剤の投与回数

	6 歳未満 (N=12)	6 歳以上 12 歳未満 (N=15)	合計 (N=27)
治療を要した出血エピソード件数	45	61	106
止血が得られるまでの投与回数			
1 回	40 (88.9)	54 (88.5)	94 (88.7)
2 回	5 (11.1)	4 (6.6)	9 (8.5)
>2 回	0	3 (4.9)	3 (2.8)
1 又は 2 回	45 (100.0)	58 (95.1)	103 (97.2)
治療成功確率 <sup>a</sup> (95%CI)	NC	95.1 (86.7、98.3)	97.2 (92.0、99.0)

例数 (%), NC: 算出せず

a: 1~2 回の投与で止血を得られる確率。繰り返し測定モデルにより求めてパーセント値で表した。

## V. 治療に関する項目

試験結果  
(つづき)

**【周術期止血管理に対する臨床評価】**（その他の評価項目）

2例が2件の手術を受けた。内訳は、1例が2本の抜歯、もう1例が歯の膿瘍後の4本の抜歯であった。

2本抜歯の症例は、手術前の術前投与及び術後9日の定期補充療法2回の本剤投与を受けた。膿瘍後の4本抜歯の症例は、手術前の術前投与、術後3日及び10日の定期補充療法、並びに術後6日に追加の、合計4回の本剤投与を受けた。

止血管理に対する反応の評価は、創閉鎖時及び術後7日目の時点で「著効」又は「有効」と評価された。他の止血措置や輸血を必要とした症例はなかった。

**【評価基準】**

著効：臨床的止血が正常（非血友病患者の同様の手術で予想される止血達成）と明らかに違わない、又は、術中失血量が予想される失血量の120%を超えない。

有効：量的及び/又は質的に、正常～軽度の止血の異常（軽度のoozing、非血友病患者との比較における失血量の増加と止血までの時間の延長）を示す、又は、術中失血量が予想される失血量の120%より多く130%以下である。

やや有効：量的及び/又は質的に、中等度の止血の異常（制御が困難な中等度の出血）を示し、術中失血量が「有効」で規定した基準より多い。

無効/反応なし：量的及び/又は質的に、重度の止血の異常（制御が困難な重度の出血）を示し、かつ/又は、完全な止血のためには他のFIX製剤又は血漿製剤の投与による追加の止血処理を必要とする。

**安全性**

**【インヒビター/抗体】**（主要/副次評価項目）

安全性解析集団においてインヒビター（主要評価項目）の発現率は0%（95%CI：0.0、12.8%）であった。本剤又はCHO宿主細胞由来タンパク質に対する抗体（副次評価項目）の発現が報告された症例はなかった。

**【有害事象/副作用等】**（副次評価項目）

有害事象は26/27例（96.3%）に152件認められたが、本剤との因果関係はないと判断された。重症度はほとんどが軽度又は中等度で、重篤な有害事象が4例に6件（関節痛2件、前腕骨折、鼠径部痛、頭部損傷、舌損傷各1件）報告されたが、投与中止に至った有害事象、死亡例、血栓塞栓性及び過敏症は報告されなかった。

注) 本剤の本邦における承認された用法及び用量は「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。定期的投与する場合、通常、体重1kg当たり35～50国際単位を7日に1回投与する。また、患者の状態に応じて、体重1kg当たり75国際単位の14日に1回投与に変更することもできる。さらに、14日に1回投与し、6ヵ月以上状態が安定している12歳以上の患者では、患者の状態に応じて、体重1kg当たり100国際単位の21日に1回投与に変更することもできる。なお、いずれの投与間隔においても投与量は適宜調節するが、7日又は14日に1回投与の場合は1回体重1kg当たり75国際単位を、21日に1回投与の場合は1回体重1kg当たり100国際単位を超えないこと。」である。

## V. 治療に関する項目

(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	該当しない
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）、エフトレノナコグ アルファ（遺伝子組換え）、ノナコグ ガンマ（遺伝子組換え）

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

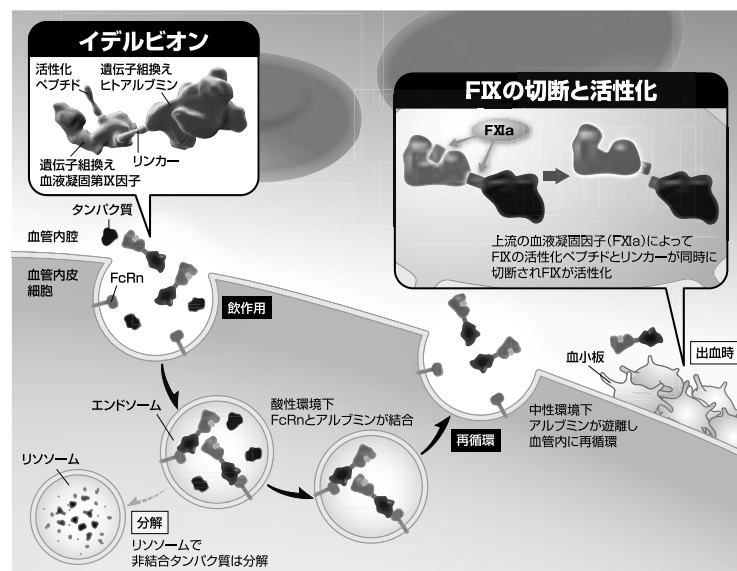
血液凝固第IX因子（FIX）は肝臓で産生されるタンパク質であり、内因系及び外因系の両凝固経路において止血栓形成に極めて重要である。上流の血液凝固因子〔外因系経路では活性化第VII因子/組織因子（FVIIa/TF）複合体、内因系経路では活性化第XI因子（FXIa）〕により活性化された FIX（FIXa）は、血液凝固第X因子（FX）を活性化する。これらの血液凝固カスケードの結果、最終的にプロトロンビンがトロンビンに変換され、トロンビンがフィブリノゲンをフィブリンに転換して止血栓を形成する。

イデルピオン（一般名：アルブトレペノナコグ アルファ）は、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞で産生される高度に精製された遺伝子組換えヒトアルブミン融合型のヒト遺伝子組換え血液凝固第IX因子であり、長い血中半減期と高い FIX活性の維持を可能とした。

アルブミンは血漿中に最も多く含まれるタンパク質で、血中半減期が長い（約20日）ことが知られている<sup>9, 10</sup>。アルブミンは細胞内に取り込まれた後、胎児性 Fc レセプター（FcRn）に結合することで、リソソームによる分解を防ぎ、血管内に再循環される。イデルピオンはこの再循環経路を利用し、アルブミンと融合することにより血中半減期を延長している<sup>9, 10</sup>。また、イデルピオンの FIX部分とアルブミン部分の切断部位であるリンカーは、ヒトの FIX活性化に関与する活性化ペプチドに由来しており、出血時、上流の血液凝固因子により FIXの活性化とアルブミンの切断が同時に起こる<sup>11</sup>。

このように、イデルピオンは FIX機能が欠乏又は低下した患者の血漿中 FIXレベルを上昇させ、血液凝固障害を改善することが可能である。

イデルピオンの作用機序



FcRn：胎児性Fcレセプター、FIX：血液凝固第IX因子、FXIa：活性化血液凝固第XI因子  
リンカー：FIXの活性化ペプチドのアミノ酸配列に由来

## VI. 薬効薬理に関する項目

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### 1) 定期補充療法による血漿中FIX活性トラフ値（国際共同試験）<sup>2)</sup>

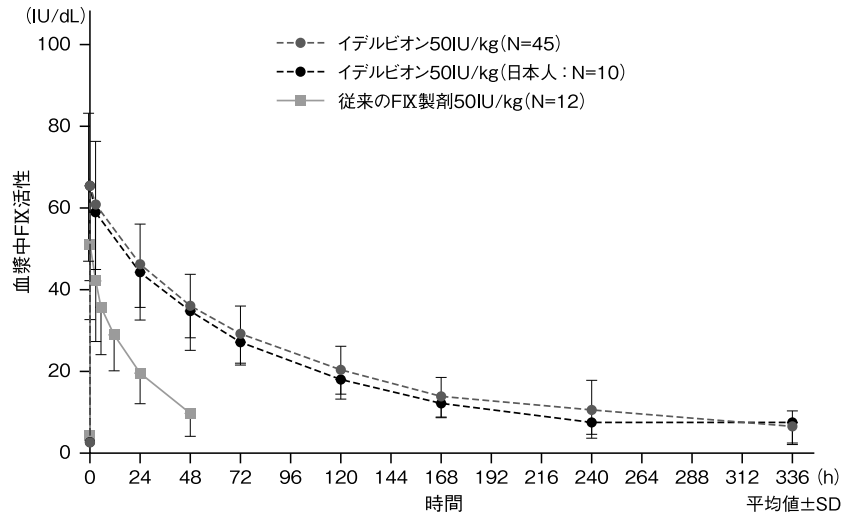
日本人 10 例を含む血友病 B 患者 63 例を対象とした国際共同第 II/III 相試験において、本剤 40 IU/kg を 7 日に 1 回、又は 75 IU/kg を 14 日に 1 回投与したときの、本剤の FIX 活性トラフ平均値 (Q1、Q3) は、それぞれ 20.0 (17、26) IU/dL 及び 12.4 (10、14) IU/dL であった。

#### 2) 血漿中FIX活性の推移（国際共同試験及び海外データ）

国際共同第 II/III 相試験の PK 解析において、本剤 50 IU/kg 単回静脈内投与後の平均 FIX 活性は 14 日目まで 5% 以上を維持しており、日本人 PK 解析集団においても同様の結果が認められた<sup>1、2)</sup>。

また、小児患者におけるいずれの年齢群 (0~6 歳未満及び 6~12 歳未満) においても、本剤 50 IU/kg 単回投与後の血漿中 FIX 活性は、従来の FIX 製剤 50 IU/kg 投与後よりも高く、年齢に関係なく 14 日目で 2% 超であった<sup>12)</sup>。

単回投与後の血漿中FIX活性の推移



本剤 50IU/kg 単回投与後の FIX 活性推移の要約

(IU/kg)	Day1 (投与前)	Day1 (30分)	Day2 (48時間)	Day7 (168時間)	Day10 (240時間)	Day14 (336時間)
日本人 PK 解析集団						
N	10	10	7	10	8	5
平均値	2.37	65.3	35.4	12.3	7.96	5.72
(SD)	(1.32)	(23.0)	(10.1)	(3.30)	(3.06)	(2.17)
中央値	2.40	58.1	34.3	12.0	9.30	5.80
(範囲)	(0.0, 4.4)	(46.5, 125)	(23.9, 53.1)	(7.4, 17.6)	(4.6, 12.0)	(2.8, 8.7)
全 PK 解析集団						
N	45	45	40	44	38	35
平均値	2.35	65.8	35.8	13.8	9.59	6.10
(SD)	(2.55)	(15.5)	(7.88)	(4.73)	(4.14)	(3.29)
中央値	1.80	64.3	35.9	13.5	10.2	5.30
(範囲)	(0.0, 14.1)	(41.2, 125)	(22.1, 53.1)	(4.9, 24.5)	(3.4, 24.8)	(1.9, 19.7)

## VI. 薬効薬理に関する項目

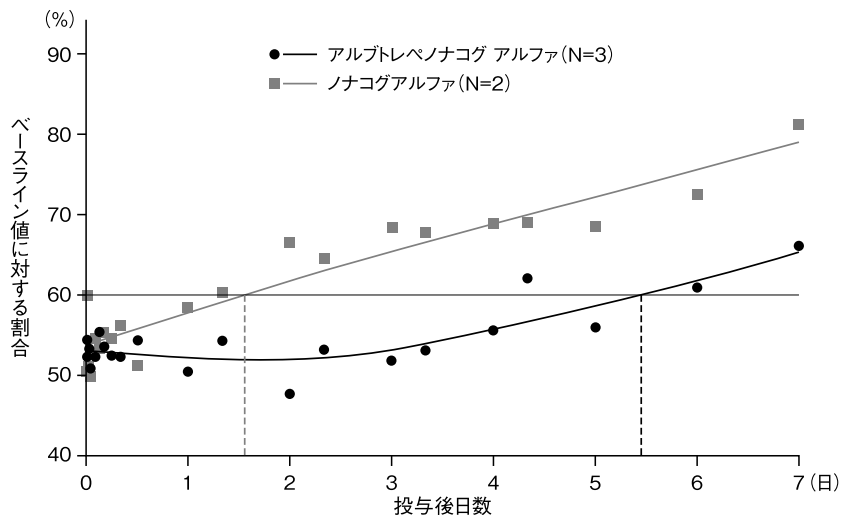
3) 活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) に及ぼす影響 (*in vitro*)<sup>13)</sup>  
アルブトレペノナコグ アルファを添加 (0~2.0 IU/mL) したヒト、サル、ラット及びウサギの血漿において、用量依存的な aPTT の短縮が示された。aPTT の短縮はサルの血漿で最も強く (-26%)、次いでラット (-15%)、ヒト (-9%)、ウサギ (-8%) の順であった。

4) 凝固パラメータ (aPTT) 及び全血凝固時間 (WBCT) に対する作用 (血友病 B イヌ)<sup>14)</sup>

血友病 B イヌにアルブトレペノナコグ アルファ (3 匹) 又はノナコグアルファ (2 匹) を 100 IU/kg 単回静脈内 (ボーラス) 投与し、投与後 36 日目まで血液試料を採取した結果、両群で明瞭な止血作用が認められた。全血凝固時間 (WBCT) 及び aPTT は投与後に低下し、被験薬が循環血中から消失すると投与前値まで回復した。aPTT がベースライン値の 60% 未満であった期間はアルブトレペノナコグ アルファ群 (5.4 日) がノナコグアルファ群 (1.6 日) の 3 倍以上であったのに対し、WBCT は両群とも約 7 日間にわたり約 10 分であった。

各群 1 匹に医学的処置抵抗性の出血 (血腫) が認められ、阻害物質 (抗薬物抗体) の出現が確認された。

血友病Bイヌにおけるアルブトレペノナコグ アルファ又はノナコグアルファ 100IU/kgを単回静脈内投与後の平均aPTT及び平滑化スプライン曲線

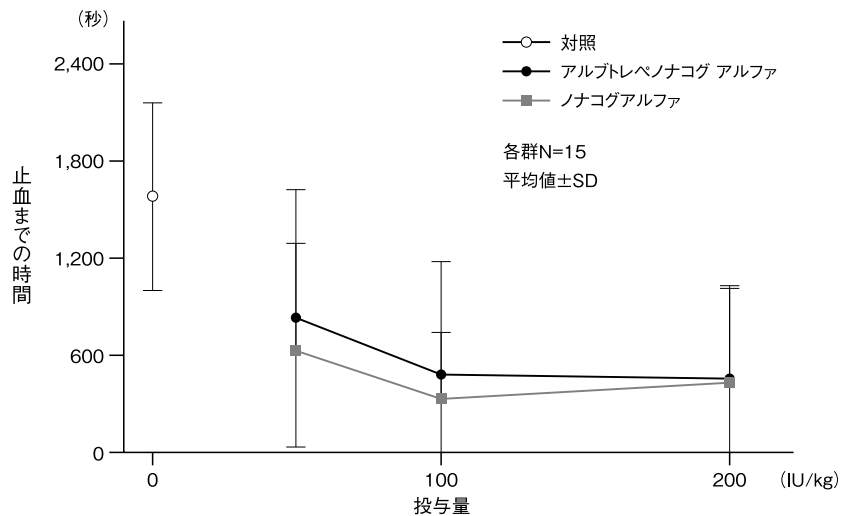


## VI. 薬効薬理に関する項目

### 5) 止血作用 (FIX欠損マウス)<sup>15)</sup>

FIX欠損マウス (各群 15 匹) にアルブトレペノナコグ アルファ又はノナコグアルファ (50、100 及び 200 IU/kg) を単回静脈内 (ボラス) 投与し、投与 15 分後に尾端を約 3 mm 切除し、尾端出血試験を行った。アルブトレペノナコグ アルファ及びノナコグアルファは、いずれの投与量でも対照群 (生理食塩液) と比較して明らかな止血作用を示し、両群とも有意な止血時間の短縮及び総失血量の減少が認められた ( $P < 0.05$  : log-rank 検定)。

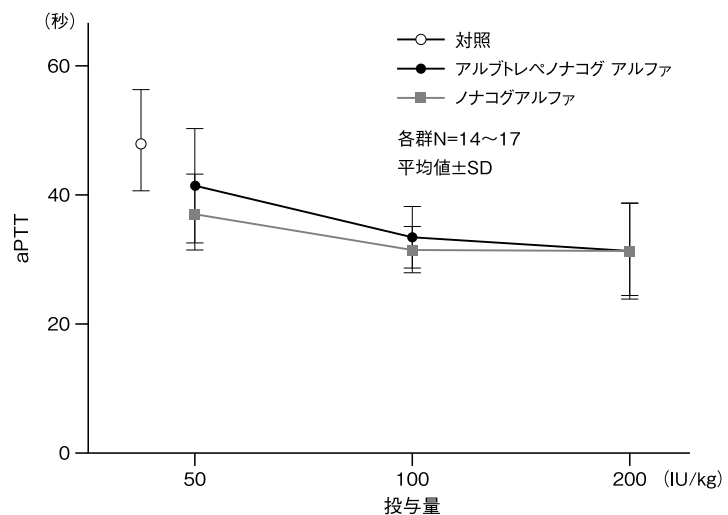
アルブトレペノナコグ アルファ又はノナコグアルファの止血時間に及ぼす効果



### 6) 凝固パラメーター (aPTT) に対する作用 (FIX欠損マウス)<sup>16)</sup>

FIX欠損マウス (各群 14~17 匹) に、アルブトレペノナコグ アルファ又はノナコグアルファ (50、100 及び 200 IU/kg) を単回静脈内 (ボラス) 投与し、aPTT を測定して、凝固系に対する影響を評価した。アルブトレペノナコグ アルファ及びノナコグアルファは、いずれの投与量でも対照群 (生理食塩液) と比べて aPTT の短縮が認められたことから、アルブトレペノナコグ アルファの止血作用が示された。

アルブトレペノナコグ アルファ又はノナコグアルファのaPTTに及ぼす効果



## VI. 薬効薬理に関する項目

### (3) 作用発現時間・持続時間

本剤の臨床 5 試験（2001 試験、2004 試験、3001 試験、3002 試験及び 3003 試験）に登録された 1～63 歳の患者 113 例、3387 件の FIX 活性データによる母集団 PK モデル（共変量は体重のみ）を用いた単回投与後の FIX 活性が 1%、3% 及び 5% を超えて維持された時間及び反復投与後の FIX 活性のトラフ値に関するシミュレーション結果を以下に示した<sup>17, 18)</sup>。

本剤 50 IU/kg 単回投与において、FIX 活性中央値が 1% 以上を維持する（基準値の 1% に達する）期間は、12 歳以上では約 23 日、6～12 歳未満の小児で約 17 日、0～6 歳未満の小児で約 14 日と予測された。また、本剤 50 IU/kg 単回投与後の最大 FIX 活性の中央値は 12 歳以上で約 55 IU/dL、6～12 歳未満の小児で約 45 IU/dL、0～6 歳未満の小児で約 40 IU/dL 以上と予測された。さらに、全年齢層において、25～40 IU/kg を 7 日ごとに 1 回又は 50～75 IU/kg を 14 日ごとに 1 回投与で、FIX 活性のトラフ予測値が 1% 以上に維持された。

単回投与後に FIX 活性が 1%、3%、5% を超えて維持された時間のシミュレーション結果（初回申請時推定値）

本剤用量のシミュレーション FIX 活性	時間のシミュレーション（日数）				
	0 歳以上 6 歳未満	6 歳以上 12 歳未満	12 歳以上 18 歳未満	12 歳以上	18 歳以上
<b>25 IU/kg</b>					
>1%	9.5 (8)	12 (10)	14.5 (12.5)	16 (13.5)	16.5 (13.5)
>3%	6 (5)	7.5 (6)	9 (7.5)	10 (8.5)	10 (8.5)
>5%	4 (3.5)	5 (4.5)	6.5 (5.5)	7 (6)	7 (6)
<b>40 IU/kg</b>					
>1%	12.5 (10.5)	15.5 (13)	19 (16)	20.5 (17)	20.5 (17)
>3%	8 (6.5)	10 (8.5)	12.5 (10.5)	13.5 (11.5)	14 (11.5)
>5%	6 (5)	7.5 (6.5)	9.5 (8)	10.5 (8.5)	10.5 (9)
<b>50 IU/kg</b>					
>1%	14 (11.5)	17 (14.5)	21 (17.5)	23 (19)	23 (19.5)
>3%	9 (7.5)	11.5 (9.5)	14 (12)	15.5 (13)	16 (13)
>5%	7 (6)	9 (7.5)	11 (9.5)	12.5 (10)	12.5 (10.5)
<b>75 IU/kg</b>					
>1%	17 (14)	21 (17.5)	25.5 (21.5)	27.5 (23)	28 (23.5)
>3%	12 (10)	15 (12.5)	18 (15)	19.5 (16.5)	20 (16.5)
>5%	9.5 (8)	12 (10)	14.5 (12.5)	16 (13.5)	16 (13.5)
<b>100 IU/kg</b>					
>1%	NC	NC	NC	NC	NC
>3%	NC	NC	NC	NC	NC
>5%	NC	NC	NC	NC	NC

中央値（第 1 四分位値）、NC=算出せず

## VI. 薬効薬理に関する項目

単回投与後にFIX活性が1%、3%、5%を超えて維持された時間のシミュレーション結果（最新の推定値）

本剤用量のシミュレーション FIX活性	時間のシミュレーション（日数）				
	0歳以上 6歳未満	6歳以上 12歳未満	12歳以上 18歳未満	12歳以上	18歳以上
<b>25 IU/kg</b>					
>1%	11 (9.5)	13.5 (11.5)	16.5 (14)	18 (15)	18 (15.5)
>3%	6 (5)	8 (6.5)	9.5 (8)	10.5 (8.5)	10.5 (8.5)
>5%	4 (3.5)	5 (4.5)	6.5 (5.5)	7 (6)	7.5 (6)
<b>40 IU/kg</b>					
>1%	14 (12)	17 (14.5)	21 (17.5)	22.5 (19.5)	23 (19.5)
>3%	8.5 (7.5)	11 (9)	13 (11)	14.5 (12)	14.5 (12)
>5%	6 (5.5)	8 (6.5)	9.5 (8)	10.5 (9)	11 (9)
<b>50 IU/kg</b>					
>1%	15.5 (13)	19 (16)	23 (19.5)	25 (21.5)	25.5 (21.5)
>3%	10 (8.5)	12.5 (10.5)	15 (12.5)	16.5 (14)	16.5 (14)
>5%	7.5 (6.5)	9.5 (8)	11.5 (9.5)	12.5 (10.5)	12.5 (10.5)
<b>75 IU/kg</b>					
>1%	18 (15.5)	23 (19.5)	27.5 (23.5)	30 (25.5)	30 (23.5)
>3%	12.5 (10.5)	15.5 (13.5)	19 (16)	20.5 (17.5)	21 (17.5)
>5%	10 (8.5)	12.5 (10.5)	15 (13)	16.5 (14)	16.5 (14)
<b>100 IU/kg</b>					
>1%	21 (17.5)	25.5 (21.5)	31 (26)	33.5 (29)	34 (29)
>3%	14.5 (12.5)	18.5 (15.5)	22 (18.5)	24 (20.5)	24.5 (20.5)
>5%	12 (10)	15 (12.5)	18 (15)	19.5 (16.5)	20 (17)

中央値（第1四分位値）

## VI. 薬効薬理に関する項目

反復投与後のFIX活性のトラフ値に関するシミュレーション結果  
(初回申請時の推定値)

本剤用量の シミュレーション FIX 活性	外因性 FIX 活性トラフ値 (IU/dL)				
	0 歳以上 6 歳未満	6 歳以上 12 歳未満	12 歳以上 18 歳未満	12 歳以上	18 歳以上
25 IU/kg 週 1 回					
中央値 (Q1)	2.6 (1.7)	4.3 (3.0)	6.4 (4.6)	7.5 (5.4)	7.7 (5.5)
90%推測区間	0.8、6.0	1.6、9.4	2.7、13.1	3.2、15.0	3.3、15.2
40 IU/kg 週 1 回					
中央値 (Q1)	4.9 (3.4)	7.9 (5.6)	11.6 (8.5)	13.6 (9.9)	13.9 (10.2)
90%推測区間	1.7、10.7	3.2、16.5	5.1、22.7	6.0、26.0	6.2、26.3
50 IU/kg 7 日に 1 回					
中央値 (Q1)	NC	NC	NC	NC	NC
90%推測区間	NC	NC	NC	NC	NC
50 IU/kg 10 日に 1 回					
中央値 (Q1)	2.9 (1.8)	5.1 (3.3)	7.9 (5.4)	9.4 (6.6)	9.6 (6.7)
90%推測区間	0.8、7.4	1.6、12.1	2.9、16.7	3.6、19.7	3.7、20.0
50 IU/kg 14 日に 1 回					
中央値 (Q1)	1.1 (0.5)	2.1 (1.2)	3.7 (2.3)	4.5 (2.9)	4.6 (3.0)
90%推測区間	0.2、3.6	0.4、6.2	1.0、9.3	1.4、11.1	1.4、11.2
75 IU/kg 14 日に 1 回					
中央値 (Q1)	2.1 (1.1)	3.9 (2.3)	6.6 (4.2)	8.0 (5.3)	8.2 (5.4)
90%推測区間	0.4、6.3	0.9、10.6	1.9、15.8	2.6、18.5	2.7、18.8
75 IU/kg 21 日に 1 回					
中央値 (Q1)	0.4 (0.2)	1.1 (0.5)	2.1 (1.1)	2.8 (1.6)	2.8 (1.6)
90%推測区間	0.04、2.3	0.1、4.5	0.4、6.7	0.6、8.4	0.6、8.5
100 IU/kg 21 日に 1 回					
中央値 (Q1)	NC	NC	NC	NC	NC
90%推測区間	NC	NC	NC	NC	NC

Q1 : 第 1 四分位値

## VI. 薬効薬理に関する項目

反復投与後のFIX活性のトラフ値に関するシミュレーション結果  
(最新の推定値)

本剤用量の シミュレーション FIX 活性	外因性 FIX 活性トラフ値 (IU/dL)				
	0 歳以上 6 歳未満	6 歳以上 12 歳未満	12 歳以上 18 歳未満	12 歳以上	18 歳以上
25 IU/kg 週 1 回					
中央値 (Q1)	3.3 (2.3)	5.0 (3.6)	7.2 (5.3)	8.3 (6.2)	8.4 (6.3)
90%推測区間	1.4、6.6	2.2、9.9	3.3、13.4	3.9、15.6	4.0、15.8
40 IU/kg 週 1 回					
中央値 (Q1)	5.8 (4.2)	8.8 (6.5)	12.5 (9.4)	14.5 (10.9)	14.7 (11.2)
90%推測区間	2.52、11.3	4.0、16.9	5.1、22.7	7.0、26.6	7.2、26.9
50 IU/kg 7 日に 1 回					
中央値 (Q1)	7.5 (5.5)	11.5 (8.5)	16.3 (12.3)	18.9 (14.3)	19.2 (14.6)
90%推測区間	3.4、4.6	5.3、21.8	7.9、9.3	9.2、34.1	9.5、34.5
50 IU/kg 10 日に 1 回					
中央値 (Q1)	3.6 (2.4)	5.9 (4.1)	8.5 (6.2)	10.1 (7.3)	10.3 (7.5)
90%推測区間	1.3、7.9	2.3、12.6	3.5、16.9	4.4、19.9	4.5、20.1
50 IU/kg 14 日に 1 回					
中央値 (Q1)	1.5 (0.9)	2.7 (1.7)	4.2 (2.9)	5.1 (3.5)	5.3 (3.6)
90%推測区間	0.4、4.0	0.8、6.8	1.5、9.4	1.9、11.3	2.0、11.5
75 IU/kg 14 日に 1 回					
中央値 (Q1)	2.6 (1.6)	4.6 (3.0)	7.1 (4.9)	8.6 (6.0)	8.8 (6.1)
90%推測区間	0.7、6.7	1.5、11.1	2.6、15.3	3.3、18.4	3.4、18.6
75 IU/kg 21 日に 1 回					
中央値 (Q1)	0.6 (0.3)	1.4 (0.8)	2.6 (1.6)	3.3 (2.1)	3.4 (2.1)
90%推測区間	0.1、2.5	0.3、4.6	0.7、6.9	1.0、8.5	1.0、8.6
100 IU/kg 21 日に 1 回					
中央値 (Q1)	1.0 (0.5)	2.1 (1.2)	3.8 (2.4)	4.8 (3.1)	5.0 (3.2)
90%推測区間	0.16、3.7	0.5、6.7	1.1、9.9	1.5、12.2	1.6、12.4

Q1 : 第 1 四分位値

## VI. 薬効薬理に関する項目

年齢別の本剤反復投与後の総FIX 活性トラフ値（シミュレーション値）  
（最新の推定値）

本剤用量の シミュレーション FIX 活性	総FIX 活性トラフ値 (IU/dL)				
	0 歳以上 6 歳未満	6 歳以上 12 歳未満	12 歳以上 18 歳未満	12 歳以上	18 歳以上
25 IU/kg 週 1 回					
中央値 (Q1)	4.4 (3.4)	6.1 (4.7)	8.2 (6.3)	9.4 (7.2)	9.5 (7.4)
90%推測区間	2.3、7.8	3.2、11.2	4.3、14.4	4.9、17.0	5.0、17.2
40 IU/kg 週 1 回					
中央値 (Q1)	6.9 (5.2)	9.9 (7.5)	13.6 (10.5)	15.6 (12.0)	15.9 (12.3)
90%推測区間	3.51、12.5	5.0、18.2	7.0、23.8	8.0、28.0	8.2、28.3
50 IU/kg 7 日に 1 回					
中央値 (Q1)	8.6 (6.6)	12.6 (9.6)	17.4 (13.3)	20.0 (15.4)	20.3 (15.7)
90%推測区間	4.4、15.9	6.3、23.1	9.0、30.3	10.3、35.5	10.5、36.0
50 IU/kg 10 日に 1 回					
中央値 (Q1)	4.7 (3.5)	7.0 (5.1)	9.6 (7.2)	11.2 (8.4)	11.4 (8.6)
90%推測区間	2.2、9.0	3.3、13.8	4.6、18.0	5.4、21.1	5.5、21.4
50 IU/kg 14 日に 1 回					
中央値 (Q1)	2.6 (1.9)	3.8 (2.7)	5.3 (3.9)	6.2 (4.6)	6.3 (4.7)
90%推測区間	1.2、5.3	1.7、7.9	2.5、10.5	2.9、12.5	3.0、12.6
75 IU/kg 14 日に 1 回					
中央値 (Q1)	3.7 (2.7)	5.7 (4.0)	8.2 (6.0)	9.7 (7.0)	9.9 (7.2)
90%推測区間	1.6、7.9	2.4、12.3	3.6、16.3	4.4、19.5	4.5、19.8
75 IU/kg 21 日に 1 回					
中央値 (Q1)	1.8 (1.3)	2.5 (1.8)	3.6 (2.6)	4.4 (3.1)	4.5 (3.2)
90%推測区間	0.9、3.8	1.1、5.8	1.6、8.1	1.9、9.6	2.0、9.8
100 IU/kg 21 日に 1 回					
中央値 (Q1)	2.2 (1.5)	3.3 (2.3)	4.9 (3.4)	5.9 (4.1)	6.1 (4.3)
90%推測区間	1.0、5.0	1.4、7.9	2.1、11.1	2.5、13.3	2.5、13.5

Q1：第1四分位値

注) 本剤の本邦における承認された用法及び用量は「通常、1 回体重 1kg 当たり 50 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 35～50 国際単位を 7 日に 1 回投与する。また、患者の状態に応じて、体重 1kg 当たり 75 国際単位の 14 日に 1 回投与に変更することもできる。さらに、14 日に 1 回投与し、6 ヶ月以上状態が安定している 12 歳以上の患者では、患者の状態に応じて、体重 1kg 当たり 100 国際単位の 21 日に 1 回投与に変更することもできる。なお、いずれの投与間隔においても投与量は適宜調節するが、7 日又は 14 日に 1 回投与の場合は 1 回体重 1kg 当たり 75 国際単位を、21 日に 1 回投与の場合は 1 回体重 1kg 当たり 100 国際単位を超えないこと。」である。

## 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) 単回投与

①日本人及び外国人データ：統合 PK 解析、母集団 PK 解析)<sup>12、17)</sup>

本剤の臨床3試験（2001試験、2004試験、3001試験）において、18～65歳の血友病 B 患者（内因性血液凝固第IX因子活性が2%以下）を対象に、本剤及び既存の遺伝子組換え FIX製剤（rFIX）（50 IU/kg）を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータを以下に示す。全集団及び日本人における本剤 1 IU/kg の静脈内投与後の FIX活性レベルの上昇値は、いずれも 1.3 IU/dL であった。

本剤 50 IU/kg 単回投与後の FIX活性の薬物動態パラメータ（成人：18～65歳）

パラメータ	本剤 50 IU/kg		rFIX <sup>a</sup> 50 IU/kg (N=15)
	全集団 (N=47)	日本人 (N=10)	
IR <sup>a</sup> [(IU/dL) / (IU/kg)]	1.3 (23.8)	1.3 (36.7)	0.9 (22.0)
C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (IU/dL)	66.6 (26.7)	63.9 (35.3)	45.2 (22.0)
AUC <sub>0-inf</sub> (時間×IU/dL)	7481.7 (28.4)	6684.9 (28.3)	1396.4 (25.1)
t <sub>1/2</sub> (時間)	104.2 (25.4)	94.6 (19.9)	23.4 (19.0)
MRT (時間)	143 (22.7)	133 (16.9)	34.2 (19.8)
CL (mL/時間/kg)	0.7 (26.8)	0.8 (27.2)	3.8 (26.8)
V <sub>ss</sub> (dL/kg)	1.0 (27.9)	1.0 (15.0)	1.3 (20.6)
1%に達する期間 (日) <sup>b</sup>	23 (19.5)	—	—
3%に達する期間 (日) <sup>b</sup>	16 (13.0)	—	—
5%に達する期間 (日) <sup>b</sup>	13 (10.5)	—	—

幾何平均値（変動係数%）

測定方法：シリカを含む aPTT 試薬を用いた凝固一段法による中央測定

IR（回収率）：投与量（IU/kg）当たりの投与後 30 分の上昇値

C<sub>max</sub>：最高血中濃度、AUC：血液凝固第IX因子活性-時間曲線下面積、t<sub>1/2</sub>：血中半減期、

MRT：平均滞留時間、CL：クリアランス値、V<sub>ss</sub>：定常状態分布容積

a：従来使用していた遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子製剤

b：FIX 活性中央値が所定の活性（%）上昇を維持した推定期間、中央値（第 1 四分位値）

②日本人及び外国人データ：国際共同第IIIb 相試験<sup>18)</sup>

本剤の臨床試験を完了した血友病 B 患者、及び緊急性のない大手術を予定している 12～70 歳の血友病 B 患者を対象とした国際共同第III相継続試験（日本人 9 例を含む）に参加した 18 歳以上の日本人及び外国人患者に、本剤（100 IU/kg）を単回静脈内投与した際の PK パラメータを以下に示す。

本剤 100 IU/kg 単回投与後の FIX活性の薬物動態パラメータ

	全集団 (N=16)	日本人 (N=3)
IR [(IU/dL) / (IU/kg)]	1.0 (12.6)	0.9 (6.6)
C <sub>max</sub> (IU/dL)	102.2 (12.6)	88.5 (8.5)
AUC <sub>0-inf</sub> (時間×IU/dL)	17068.4 (19.2)	16420.2 (5.2)
t <sub>1/2</sub> (時間)	143.2 (26.1)	144.2 (17.0)
V <sub>ss</sub> (dL/kg)	1.1 (10.7)	1.2 (10.5)

幾何平均値（変動係数%）

## VII. 薬物動態に関する項目

### 2) 反復投与（日本人及び外国人データ）<sup>1)</sup>

定期補充療法が行われた 12～65 歳（1 例の 12 歳を除き、18 歳超）の血友病 B 患者において、本剤 50 IU/kg 投与後の初回薬物動態評価時と、約 6 カ月後（定期補充療法が約 6 カ月間行われた後）の再評価時の薬物動態は類似しており、本剤の薬物動態は反復投与による時間の影響を受けず、体内への蓄積が極めて限定的であることが示唆された。

本剤 50IU/kg の初回及び 6 カ月間反復投与後の FIX 活性薬物動態パラメータ

パラメータ	50 IU/kg 初回 (N=14)	50 IU/kg 反復 (N=15)
IR <sup>a</sup> [(IU/dL) / (IU/kg)]	1.3 (16.7)	1.4 (19.5)
C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (IU/dL)	64.7 (15.8)	71.0 (19.4)
AUC <sub>0-inf</sub> (時間×IU/dL)	7,904 (23)	9,979 (25)
t <sub>1/2</sub> (時間)	112 (15.1)	128 (26.8)
MRT (時間)	156 (15.2)	172 (25.7)
CL (mL/時間/kg)	0.7 (24.5)	NC
V <sub>ss</sub> (dL/kg)	1.0 (17.4)	1.4 (23.8)

a：投与後の FIX 活性から投与前の FIX 活性を差し引くことで補正した値  
幾何平均値（変動係数%）

測定方法：シリカを含む aPTT 試薬を用いた凝固一段法による中央測定

IR（回収率）：投与量（IU/kg）当たりの投与後 30 分の上昇値

C<sub>max</sub>：最高血中濃度、AUC：血液凝固第 IX 因子活性-時間曲線下面積、t<sub>1/2</sub>：血中半減期、

MRT：平均滞留時間、CL：クリアランス値、V<sub>ss</sub>：定常状態分布容積

NC：算出せず

### (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

本剤は、内在性の FIX やアルブミンと同様な代謝経路により代謝されるため、CYP 肝薬物代謝試験、薬物相互作用試験、透過性試験、及び輸送試験を実施していない。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

試験における血漿中 FIX 活性：ノンコンパートメント解析

母集団 PK 解析における FIX 活性：付加+比例残差モデルを組み込んだ 2-コンパートメントモデル

### (2) 吸収速度定数

該当しない

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

母集団 PK 解析モデルにおけるクリアランス（平均値±標準偏差）<sup>17)</sup>

日本人患者：0.00836±0.00174 dL/時間/kg

非日本人患者：0.0101±0.00392 dL/時間/kg

## VII. 薬物動態に関する項目

(5) 分布容積	<p>母集団 PK 解析モデルにおける分布容積 (平均値±標準偏差)<sup>17)</sup></p> <p>V1 日本人患者: 1.08±0.383 dL/kg、非日本人患者: 0.973±0.322 dL/kg</p> <p>V2 日本人患者: 1.32±0.389 dL/kg、非日本人患者: 1.22±0.339 dL/kg</p>
(6) その他	該当項目なし
3. 母集団(ポピュレーション)解析	
(1) 解析方法	<p>海外第 I 相試験 (2001 試験)、海外第 I/II 相試験 (2004 試験)、国際共同第 II/III 相試験 (3001 試験)、海外第 III 相試験 (3002 試験) 及び国際共同第 IIIb 相試験 (3003 試験) で得られた計 113 例 (3387 測定点) の重症血友病 B 患者の血漿中 FIX 活性測定データを用いて、NONMEM (version 7.4.3) による母集団薬物動態解析が実施された。当該解析は 2 コンパートメントモデルで検討した。</p>
(2) パラメータ変動要因	<p>CL 及び中央及び末梢コンパートメントの分布容積 (V1 及び V2) には、体重が統計学的に有意な影響を及ぼすことが示された。体重 1 kg あたりの FIX 活性の CL は、若年の患者においてより高く、その中央値は、0~6 歳未満、6~12 歳未満、12~18 歳未満、12 歳以上及び 18 歳以上の年齢群でそれぞれ 1.64、1.13、1.04、0.799 及び 0.833 mL/h/kg であった。12 歳以上の青年/成人患者の体重の範囲では、体重は CL の有意な共変量ではなかった。</p>
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

## VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性	<p>本剤の分布容積 (V<sub>ss</sub>) は、血液量 (体重の 7.7%) と比較して、約 1 dL/kg 又は体重の 10% と限定的である<sup>19)</sup>。</p> <p>&lt;参考: ラット&gt;<sup>20)</sup></p> <p>標識したアルブトレペノナコグ アルファ ([<sup>3</sup>H]-rIX-FP) を約 400 μCi/kg、雄性ラットに静脈内投与した際、副腎、脾臓、肺、肝臓、腎臓、心筋、歯根膜、鼻粘膜、胃壁及び胃腸粘膜を含む、主に血管に富む組織及び排泄器官へ移行した。骨髄及び膝関節部の滑膜又は鈣質化部位にも迅速に存在し、長骨の成長板部位中の石灰化軟骨帯に大部分が局在すると考えられた。最長滞留時間は骨髄及び長骨の骨内膜で観察された。この所見はアルブミン融合に依存しないことが示唆された。 [<sup>3</sup>H]-rIX-FP 及び [<sup>3</sup>H]-アルブミン由来の放射能は 120 時間まで測定可能であった。</p>
(6) 血漿蛋白結合率	<p>本剤は、内在性の FIX やアルブミンと同様な代謝経路により代謝されるため、血漿タンパク結合試験を実施していない。</p>
6. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	<p>該当資料なし</p>
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	<p>該当資料なし</p>
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	<p>該当資料なし</p>
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	<p>該当資料なし</p>
7. 排泄	
(1) 排泄部位及び排泄経路	<p>該当資料なし</p>
(2) 排泄率	<p>該当資料なし</p> <p>&lt;参考: ラット&gt;<sup>20)</sup></p> <p>標識したアルブトレペノナコグ アルファ ([<sup>3</sup>H]-IX-FP) を約 400 μCi/kg、雄性ラットに静脈内投与した際、主として尿経路で消失し、投与 240 時間後、放射能の 73% は尿中から回収され (低分子量成分のみ関連)、糞中に ≤ 5% が消失し、約 20% は組織中に存在した。</p>

## VII. 薬物動態に関する項目

(3) 排泄速度	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	<p>1) 小児患者（外国人データ：統合 PK 解析、母集団 PK 解析）<sup>12, 17)</sup>  18 歳未満の血友病 B 患者（内因性血液凝固第 IX 因子活性が 2%以下）を対象に、本剤（50 IU/kg）を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータを以下に示す。0～6 歳未満の小児患者と 6～12 歳未満の小児患者とで薬物動態プロファイルは類似しており、小児では成人に比べて、FIX の上昇値が若干低く、クリアランスが高値であった。  なお、本剤 50 IU/kg 単回投与後の FIX 活性は、0～6 歳未満及び 6～12 歳未満のいずれの年齢層でも 14 日目においても 2 IU/dL 以上を維持していた。</p>																																												
本剤 50 IU/kg 単回投与時の薬物動態パラメータ																																													
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">パラメータ</th> <th style="text-align: center;">0～6 歳未満 (N=12)</th> <th style="text-align: center;">6～12 歳未満 (N=15)</th> <th style="text-align: center;">12～18 歳未満 (N=5)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IR<sup>a</sup> [(IU/dL) / (IU/kg)]</td> <td style="text-align: center;">1.0 (21.5)</td> <td style="text-align: center;">1.1 (22.6)</td> <td style="text-align: center;">1.1 (27.7)</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub><sup>a</sup> (IU/dL)</td> <td style="text-align: center;">48.3 (19.0)</td> <td style="text-align: center;">52.9 (23.2)</td> <td style="text-align: center;">55.3 (28.1)</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-inf</sub> (時間×IU/dL)</td> <td style="text-align: center;">4582.6 (33.2)</td> <td style="text-align: center;">5123.1 (31.4)</td> <td style="text-align: center;">5347.1 (48.2)</td> </tr> <tr> <td>t<sub>1/2</sub> (時間)</td> <td style="text-align: center;">89.6 (12.5)</td> <td style="text-align: center;">92.8 (20.5)</td> <td style="text-align: center;">87.3 (35.7)</td> </tr> <tr> <td>MRT (時間)</td> <td style="text-align: center;">123 (14.2)</td> <td style="text-align: center;">129 (19.0)</td> <td style="text-align: center;">119 (31.2)</td> </tr> <tr> <td>CL (mL/時間/kg)</td> <td style="text-align: center;">1.2 (27.8)</td> <td style="text-align: center;">1.1 (28.5)</td> <td style="text-align: center;">1.1 (39.3)</td> </tr> <tr> <td>V<sub>ss</sub> (dL/kg)</td> <td style="text-align: center;">1.4 (24.1)</td> <td style="text-align: center;">1.3 (19.7)</td> <td style="text-align: center;">1.2 (14.0)</td> </tr> <tr> <td>1%に達する期間 (日)<sup>a</sup></td> <td style="text-align: center;">14 (11.5)</td> <td style="text-align: center;">17 (14.5)</td> <td style="text-align: center;">21 (17.5)</td> </tr> <tr> <td>3%に達する期間 (日)<sup>a</sup></td> <td style="text-align: center;">9 (7.5)</td> <td style="text-align: center;">12 (9.5)</td> <td style="text-align: center;">14 (12.5)</td> </tr> <tr> <td>5%に達する期間 (日)<sup>a</sup></td> <td style="text-align: center;">7 (6.0)</td> <td style="text-align: center;">9 (7.5)</td> <td style="text-align: center;">11 (9.5)</td> </tr> </tbody> </table>		パラメータ	0～6 歳未満 (N=12)	6～12 歳未満 (N=15)	12～18 歳未満 (N=5)	IR <sup>a</sup> [(IU/dL) / (IU/kg)]	1.0 (21.5)	1.1 (22.6)	1.1 (27.7)	C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (IU/dL)	48.3 (19.0)	52.9 (23.2)	55.3 (28.1)	AUC <sub>0-inf</sub> (時間×IU/dL)	4582.6 (33.2)	5123.1 (31.4)	5347.1 (48.2)	t <sub>1/2</sub> (時間)	89.6 (12.5)	92.8 (20.5)	87.3 (35.7)	MRT (時間)	123 (14.2)	129 (19.0)	119 (31.2)	CL (mL/時間/kg)	1.2 (27.8)	1.1 (28.5)	1.1 (39.3)	V <sub>ss</sub> (dL/kg)	1.4 (24.1)	1.3 (19.7)	1.2 (14.0)	1%に達する期間 (日) <sup>a</sup>	14 (11.5)	17 (14.5)	21 (17.5)	3%に達する期間 (日) <sup>a</sup>	9 (7.5)	12 (9.5)	14 (12.5)	5%に達する期間 (日) <sup>a</sup>	7 (6.0)	9 (7.5)	11 (9.5)
パラメータ	0～6 歳未満 (N=12)	6～12 歳未満 (N=15)	12～18 歳未満 (N=5)																																										
IR <sup>a</sup> [(IU/dL) / (IU/kg)]	1.0 (21.5)	1.1 (22.6)	1.1 (27.7)																																										
C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (IU/dL)	48.3 (19.0)	52.9 (23.2)	55.3 (28.1)																																										
AUC <sub>0-inf</sub> (時間×IU/dL)	4582.6 (33.2)	5123.1 (31.4)	5347.1 (48.2)																																										
t <sub>1/2</sub> (時間)	89.6 (12.5)	92.8 (20.5)	87.3 (35.7)																																										
MRT (時間)	123 (14.2)	129 (19.0)	119 (31.2)																																										
CL (mL/時間/kg)	1.2 (27.8)	1.1 (28.5)	1.1 (39.3)																																										
V <sub>ss</sub> (dL/kg)	1.4 (24.1)	1.3 (19.7)	1.2 (14.0)																																										
1%に達する期間 (日) <sup>a</sup>	14 (11.5)	17 (14.5)	21 (17.5)																																										
3%に達する期間 (日) <sup>a</sup>	9 (7.5)	12 (9.5)	14 (12.5)																																										
5%に達する期間 (日) <sup>a</sup>	7 (6.0)	9 (7.5)	11 (9.5)																																										
<p>幾何平均値 (変動係数)  測定方法：シリカを含む aPTT 試薬を用いた凝固一段法による中央測定  IR (回収率)：投与量 (IU/kg) 当たりの投与後 30 分の上昇値  C<sub>max</sub>：最高血中濃度、AUC：血液凝固第 IX 因子活性-時間曲線下面積、t<sub>1/2</sub>：血中半減期、MRT：平均滞留時間、CL：クリアランス値、V<sub>ss</sub>：定常状態分布容積  a：FIX 活性中央値が所定の活性 (%) 上昇を維持した推定期間、中央値 (第 1 四分位値)</p>																																													
<p>2) 肝機能障害者（日本人及び外国人データ）<sup>17)</sup>  母集団 PK 解析において、AST 値及び ALT 値は本剤の PK に影響を及ぼさなかった。</p>																																													
11. その他	該当項目なし																																												

## 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
5. 重要な基本的注意とその理由	<p><b>8. 重要な基本的注意</b></p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
	<p>(解説)</p> <p>8.1 血友病の治療は専門医による適切な診断と治療が望まれることから、他の血液凝固因子製剤と同様に一般的な留意事項として設定した。</p> <p>8.2 治療歴のある成人及び小児血友病 B 患者を対象とした一連の国際共同試験において、FIXに対するインヒビターの発生はみられなかったが、継続試験に新たに参加した治療歴のない患者 1 例でインヒビターの発生が報告されている。この患者ではインヒビター発現以降、本剤の高用量投与によっても FIX活性は検出されなかった。インヒビター発生により本剤の効果に影響を及ぼす可能性があることから、本剤を投与しても予想</p>

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

した FIXレベルが得られない場合や適切な用量調整を行っても十分な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等、適切な処置を行うこと。

8.3 本剤の効果は個々の患者の状態により異なり、適切な投与量の設定や確実な止血効果を達成し維持するため、本剤投与後血漿中 FIX活性の測定等、必要な FIXレベルをモニタリングすることが重要である。必要とする第IX因子レベルに到達していない場合には、本剤の適切な投与量について再度確認すること。

8.4 本剤は家庭療法として在宅での補助療法が想定されることから、自己注射を行う場合の一般的注意事項として設定した。

本剤は、医師により自己注射の適用が妥当と判断された患者では、医師の監督・指導のもとに自己注射が可能となる。在宅自己注射を安全かつ適切に実施するためには、患者や家族に対する医療機関の十分な教育と実習指導が重要である。患者の教育と指導においては、薬剤の取扱いや静脈内投与の手技とともに、予想される重大な副作用についても十分説明すること。在宅自己注射後異常が認められた場合、十分な止血効果が得られなかった場合、あるいは自己注射の継続が困難な場合は医療機関に連絡し、医師による適切な対応を受けるよう指導すること。

### 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. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の有効成分及び添加剤、又はハムスター由来蛋白質に対し過敏症の既往歴のある患者

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]

(解説)

9.1.1 治療歴のある成人及び小児血友病 B 患者を対象とした一連の国際共同試験において、アナフィラキシーは報告されていないが、他の FIX製剤に関連した中等度又は重度のアレルギー反応が報告されており、本剤の投与によりアナフィラキシーを含むアレルギー様の過敏症反応が現れるおそれがある。患者及び家族に対しては、家庭療法時等において本剤投

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

与後に次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、あらかじめ十分説明しておくこと。

アレルギー反応の初期症状又は自覚症状：血管浮腫、悪寒、蕁麻疹、血圧低下、頻脈、呼吸困難等

「VIII. 8. 副作用」の項参照

9.1.2 治療歴のある成人及び小児血友病 B 患者を対象とした一連の国際共同試験において、FIXに対するインヒビターの発生はみられなかったが、継続試験に新たに参加した治療歴のない患者 1 例でインヒビターの発生が報告されている。この患者ではインヒビター発現以降、本剤の高用量投与によっても FIX活性は検出されなかった。インヒビター発生により本剤の効果に影響を及ぼす可能性があることから、本剤を投与しても予想した FIXレベルが得られない場合や適切な用量調整を行っても十分な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等、適切な処置を行うこと。

9.1.3 インヒビター発生が報告された上記患者では、本剤の投与を13回受けた後軽度のアレルギー反応と同時にインヒビター産生が認められた。過敏症反応はインヒビターの発現と関連している<sup>21, 22)</sup>ことが示されており、このような患者に対する注意事項として設定した。また、インヒビターの発現は血友病 B 患者の約 1.5~3%に見られるが、その発現リスクは治療の初期段階が最も高い<sup>23)</sup>と言われている。従って、特にインヒビターを発生するリスクの高い患者やインヒビター症例の家族歴のある患者には注意し、また本剤投与初期においては急性過敏症反応の徴候及び症状について注意深く観察すること。

なお、インヒビター産生は重篤有害事象として報告されたが、この患者では遺伝子検査の結果から、FIX遺伝子の大きな欠損が示されている。

「VIII. 8. 副作用」の項参照

9.1.4 治療歴のある成人（日本人を含む）及び小児血友病 B 患者を対象とした一連の国際共同試験では、血栓塞栓症は認められなかった。しかしながら、本剤を含む血液凝固因子製剤の薬理作用から血栓関連事象があらわれる可能性が否定できないこと、また初期の FIX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いることから、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つ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、慎重に投与すること。

「VIII. 8. 副作用」の項参照

### (2) 腎機能障害患者

該当しない

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (3) 肝機能障害患者

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 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)

治療歴のある成人（日本人を含む）及び小児血友病 B 患者を対象とした一連の国際共同試験では、血栓塞栓症は認められなかった。しかしながら、本剤を含む血液凝固因子製剤の薬理作用から血栓関連事象があらわれる可能性が否定できないこと、また初期の FIX 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につ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、慎重に投与すること。

「VIII. 8. 副作用」の項参照

### (4) 生殖能を有する者

該当しない

### (5) 妊婦

#### 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。

(解説)

血友病 B 患者のほとんどが男性で、女性では非常にまれにしか起こらない疾患のため、本剤の臨床試験の対象患者はすべて男性であった。従って承認時までに女性に投与した場合の有効性及び安全性については評価されていない。また動物による生殖発生毒性試験も実施していないことから、妊婦及び授乳婦に本剤を投与した場合、本剤が発育中の胎児に影響を与えるかどうかは明らかになっていない。

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対して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。

### (6) 授乳婦

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 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)

血友病 B 患者のほとんどが男性で、女性では非常にまれにしか起こらない疾患のため、本剤の臨床試験の対象患者はすべて男性であった。従って承認時までに女性に投与した場合の有効性及び安全性については評価されていない。また動物による乳汁移行試験も実施していないことから、妊婦及び授乳婦に本剤を投与した場合、本剤が母乳に移行するかどうかは明らかになっていない。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (7) 小児等

いない。

授乳中の婦人には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するよう指導すること。

#### 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 12歳未満の小児

投与量の調節について適宜検討すること。12歳未満の患者では、成人よりも高い投与量が必要になる可能性がある。[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 本剤の小児における薬物動態プロファイルから、成人より高い用量及び投与頻度が必要になる可能性がある。

血友病 B 患者を対象とした国際共同試験では、18歳未満の小児患者 34例 (0~12歳: 27例) が7日に1回の投与を受け、12歳以上18歳未満の5例が10日あるいは14日に1回の投与に移行した。小児における安全性プロファイルに成人との明らかな違いはみられなかったが、薬物動態プロファイルについては、特に12歳未満の低年齢層で成人と比較してクリアランスが高く、血中半減期は短く、回収率 (IR) は低い傾向がみられた。

「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照

9.7.2 小児血友病 B 患者を対象とした一連の国際共同試験では、血栓塞栓症は認められなかった。しかしながら、本剤を含む血液凝固因子製剤の薬理作用から血栓関連事象があらわれる可能性が否定できないこと、また初期の FIX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いることから、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つ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、慎重に投与すること。

### (8) 高齢者

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 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)

高齢者に対する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

### 7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

### 8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

#### 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。

#### 11. 副作用

##### 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）

血管浮腫、悪寒、じん麻疹、血圧低下、頻脈、呼吸困難等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。[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 治療歴のある成人及び小児血友病 B 患者を対象とした一連の国際共同試験において、重度の過敏症反応（ショック、アナフィラキシー）は認められていないが、外来性のタンパク質に対する免疫反応として本剤投与により発現する可能性が考えられる。また、血友病 B 患者に FIX 製剤（血漿由来及び遺伝子組換え）が投与された場合に全体の 3.9%（7/180 例）に中等度又は重度のアレルギー反応が認められたことが報告されている<sup>24)</sup>。

ショック、アナフィラキシーが発現した場合は生命を脅かす可能性があることから、本剤投与後は患者の状態を注意深く観察し、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、適切な処置を行うこと。また、在宅自己注射において上記のようなアレルギー反応の症状がみられた場合、直ちに医師に連絡するよう患者に説明すること。

アナフィラキシーの評価および管理に関する世界アレルギー機構ガイドライン（2011 年）では、アナフィラキシーの基本的な初期治療として「暴露要因がある場合取り除く。例えば、症状を誘発していると思われる治療薬・検査薬を静脈投与している場合中止する」ことが推奨されている。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.2 治療歴のある成人及び小児血友病 B 患者を対象とした一連の国際共同試験において、血栓塞栓症は認められていないが、本剤を含む血液凝固因子製剤共通の薬理作用として血栓関連事象があらわれる可能性がある。本剤投与後、血栓塞栓症が疑われる症状がみられた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、肝疾患、術後、新生児、線維素溶解の徴候又は播種性血管内凝固症候群（DIC）等、血栓塞栓性合併症のリスクが考えられる患者への投与につ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、慎重に投与すること。

「VIII. 8. 副作用」の項参照

なお、血栓塞栓性事象の発現は非精製製剤の使用と関連していることが示されている<sup>25, 26</sup>。

### (2) その他の副作用

#### 11. 副作用

##### 11.2 その他の副作用

	1～2 %未満	1 %未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			インヒビターの発現
神経系障害	浮動性めまい、頭痛		
免疫系障害		過敏症	
皮膚及び皮下組織障害		発疹、湿疹	

(解説)

副作用は本剤の企業中核データシート（CCDS：Company Core Data Sheet）に基づき記載した。

なお、発生頻度は治療歴のある成人及び小児血友病 B 患者を対象とした 5 件の国際共同試験で報告された有害事象につき、本剤投与による副作用と判定された事象を記載した。

## 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。カオリン含有 aPTT 試薬又はアクチン FS 含有 aPTT 試薬を用いた凝固一段法では、測定結果がみかけ上、低値を示すことがあるので注意すること。

（解説）

類似の FIX 製剤の「使用上の注意」を参考に設定した。

実際に国内で承認されているカオリン含有 aPTT 試薬〔販売名：PTT 試薬「RD」〕及びアクチン FS 含有 aPTT 試薬〔販売名：データファイ・APTT（FS）〕を用いた FIX 測定において、測定結果はみかけ上約 50% の低値が示された。

PTT 試薬「RD」又はデータファイ・APTT（FS）を用いて本剤投与後の血液凝固第IX因子活性の測定を行う場合は、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。

国内で承認されている凝固一段法に使用する試薬の活性測定結果（2021 年 12 月時点）

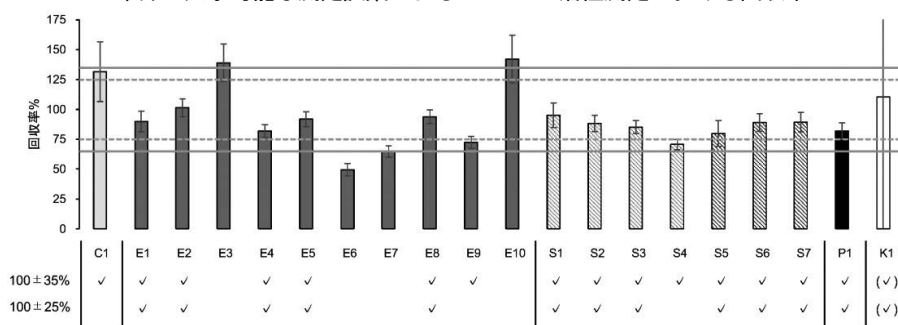
凝固一段法：19 種類

合成基質法：1 種類

欠乏血漿には第IX因子欠乏血漿（シスメックス社、神戸、日本）を用いた。

測定機器は、全自動血液凝固測定装置 CS-5100（シスメックス社、神戸、日本）（以下、CS-5100）

本邦で入手可能な測定試薬による rIX-FP の活性測定における回収率



各試薬ごとに、測定したスパイク検体の全濃度の回収率を平均し棒グラフで表した。4 濃度のスパイク検体をそれぞれの試薬で 15 回測定したので、合計 60 測定の回収率の平均値となる。エラーバーは 4 濃度で合計 60 測定の回収率の標準偏差を表す。ドット及び実線の横線は正確な活性測定の基準として定義したそれぞれ 75%、125% 及び 65%、135% の回収率を示す。各試薬に含まれる活性化剤をバーの色で示した。ライトグレー：発色合成基質、グレー：エラグ酸、縞：シリカ、黒：ポリフェノール化合物、白：カオリン。各試薬の名称略号は次の表に示した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

略号	試薬名	本研究で使用した試薬		
		製造販売会社	活性化剤	リン脂質
C1	レボヘム™ FIX 合成基質	シスメックス	—	—
E1	レボヘム™ APTT SLA	シスメックス	エラグ酸	合成リン脂質
E2	トロンボチェック APTT	シスメックス	エラグ酸	ウサギ脳セファリン
E3	トロンボチェック APTT (S)	シスメックス	エラグ酸	大豆セファリン
E4	トロンボチェック APTT-SLA	シスメックス	エラグ酸	合成リン脂質
E5	データファイ・APTT	シスメックス	エラグ酸	ウサギ脳セファリン
E6	データファイ・APTT (FS)	シスメックス	エラグ酸	大豆セファリン
E7	アクチン FSL	シスメックス	エラグ酸	ウサギ脳+大豆セファリン由来
E8	コアグピア® APTT-N	積水メディカル	エラグ酸	ウサギ脳由来
E9	STA® 試薬シリーズ APTT (Automate)	富士レビオ	エラグ酸	セファリン
E10	コアグサーチ® APTT	エイアンドティー	エラグ酸	ウサギ脳セファリン
S1	パトロンチン® SL	シスメックス	シリカ	大豆レシチン由来
S2	ヒーモスアイエル APTT-SP	アイ・エル・ジャパン	シリカ	合成リン脂質
S3	ヒーモスアイエル シンサシル APTT	アイ・エル・ジャパン	シリカ	合成リン脂質
S4	PTT LA 試薬 FR	富士レビオ	シリカ	セファリン
S5*	プラテリン-A オート	日立化成ダイアグノスティックス・システムズ	シリカ	ウサギ脳由来
S6*	プラテリン LII	日立化成ダイアグノスティックス・システムズ	シリカ	ブタ+ニワトリ由来
S7*	プラテリン LSII	日立化成ダイアグノスティックス・システムズ	シリカ	ブタ+ニワトリ由来
P1	STA® 試薬 セファスクリーン	富士レビオ	ポリフェノール化合物	セファリン
K1	PTT 試薬 FR (CK Prest)	富士レビオ	カオリン	セファリン

本稿では各試薬の名称を略号で記述する。\*2021年5月現在、日立化成ダイアグノスティックス・システムズ社で取り扱われていた3試薬（プラテリン-A オート、プラテリン LII、プラテリン LSII）は、それぞれ TriniCLOT Automated aPTT, TriniCLOT aPTT S, TriniCLOT aPTT HS として Tcoag 社での取り扱いに変更となっている。

APTT 試薬 18 種類の平均回収率は 49.4% (E6) から 142.2% (E10) までに分布していたが、正確な活性測定の基準として予め定義した「100±35%以内」には 14 種類の試薬が、「100±25%以内」には 12 種類の試薬が含まれた。なお、エラグ酸を用いた試薬 (E1~E10) ではシリカを用いた試薬 (S1~S7) に比べ大きな試薬間差が観察された。

14 種類の APTT 試薬では、測定した全ての rIX-FP 濃度 (0.05、0.30、0.60、1.00 IU/mL) で 100±35%の範囲を保持した。本邦で唯一測定可能な発色合成基質法では、0.05 IU/mL 以外で理論値より高い測定値を示した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 10. 過量投与

該当しない

### 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 添付の溶解液以外は使用しないこと。本剤に溶解液全量を加えた後、バイアルを静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）。

14.1.3 他剤と混合しないこと。

14.1.4 溶解液をさらに希釈しないこと。

14.1.5 一度溶解した液は25℃以下で4時間保存することができる。4時間以内に使用されない場合は、廃棄すること。

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。

##### 14.2 薬剤投与時の注意

微粒子又は変色の有無を投与前に目視検査すること。濁り又は沈殿のある薬液は使用しないこと。

##### 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 使用後の残液や医療機器は施設の指示に従い適切に廃棄すること。

(解説)

14.1.1 注射部位の疼痛や血管痛等の発生を防ぐために、調製前に本剤及び添付溶解液を室温に戻して使用すること。

14.1.2 本剤は専用の添付溶解液が添付されている。調製の際にはその全量を本剤のバイアルに注入し、溶解すること。

「IV. 7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照

14.1.3 本剤と他剤との配合に関するデータはない。本剤を調製する際、他剤と混合したり、同一のチューブや容器の使用は避けること。

14.1.4 調製済みの注射液をさらに希釈した場合、本剤の適切なpHや浸透圧などが変化するおそれがある。

14.1.5 本剤は保存剤を含有していないため、調製後の溶解液は速やかに使用すること。

溶解後の安定性試験において、25℃で溶解後から4時間まで安定であることが確認されている。溶解後室温で保存した場合、4時間以内に使用することとし、それ以上経過した調製液は廃棄すること。

14.1.6 使用後の残液は、細菌感染のおそれがあるため使用しないこと。

14.2 添付溶解液で調製後の注射液は無色～黄色の澄明な液剤である。投与する前に濁りや異物が混入されていないか確認すること。

14.3.1 本剤を家庭療法のため自宅で保管する場合、本人あるいは保護者以外の家族の誤用を避けるため、本剤及び付属製品は子供の手の届かない場所で、適切に保管するよう患者に指導すること。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	<p>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、外箱に入れるなど遮光した状態で、凍結を避け 2～25℃で保存するよう患者に指導すること。</p> <p>14.3.3 使用後の残液や医療機器を適切に廃棄できるよう、患者に指導すること。</p>
12. その他の注意	
(1) 臨床使用に基づく情報	設定されていない
(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

覚醒ラットの静脈内投与による全身バイアスフロープレチスモグラフィを用いた呼吸系パラメータの評価<sup>27)</sup>、カニクイザルの4週間静脈内投与毒性試験における心血管系の評価<sup>28)</sup>の結果を下表に示した。なお、ラット及びカニクイザルの単回投与毒性試験<sup>29、30)</sup>、並びにラット及びカニクイザルの反復投与毒性試験<sup>28、31、32)</sup>において、中枢神経系への影響は認められなかった。

「IX. 2. 毒性試験」の項参照

安全性薬理試験の概要（ラット、サル）<sup>27-32)</sup>

試験項目	動物種/系統	性別/匹数	投与期間/経路	投与量 (IU/kg)	試験結果
呼吸器系への影響	ラット/SD	雄 8	単回/静脈内	0、75、150、500	影響なし 無毒性量： ≥500 IU/kg
心血管系への影響	サル/ カニクイザル	雄 4 雌 4	4週間反復(連日)/ 静脈内	0、75、150、500	影響なし
中枢神経系への影響	ラット/SD	雄 5 雌 5	単回/静脈内	0、75、150、500	影響なし
	サル/ カニクイザル	雄 3 雌 3	単回/静脈内	0、75、150、500	影響なし
	ラット/SD	雄 15 雌 15	4週間反復(連日)/ 静脈内	0、75、150、500	影響なし
	ラット/SD	500 IU/kg : 雄 13、雌 13 2000 IU/kg : 雄 22、雌 23	26週間反復(連日)/ 静脈内	0、500、2000	影響なし
	サル/ カニクイザル	雄 4 雌 4	4週間反復(連日)/ 静脈内	0、75、150、500	影響なし

#### (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

単回投与毒性試験（ラット、サル）<sup>29、30)</sup>

動物種/系統	性別/匹数	投与経路	投与量 (IU/kg)	無毒性量/概略致死量	試験結果
ラット/ SD	雄 5 雌 5	静脈内	0、75、150、500	500 IU/kg/ >500 IU/kg	500 IU/kg の雌でプロトロンビン時間延長 500 IU/kg の雌雄及び 150 IU/kg 以上の雌で血漿カリウム値高値
サル/ カニクイザル	雄 3 雌 3	静脈内	0、75、150、500	500 IU/kg/ >500 IU/kg	150 IU/kg 以上の雌で軽度の血漿ビリルビン高値

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### (2) 反復投与毒性試験

#### 反復投与毒性試験（ラット、サル）<sup>28、31、32)</sup>

動物種/系統	性別/匹数	投与期間/投与経路 <sup>a</sup>	投与量 (IU/kg)	無毒性量	試験結果
ラット/SD	雄 15 雌 15	4 週間 (連日)/ 静脈内	0、75、 150、500	500 IU/kg	4 週間投与の終了後、ヒトアルブミン又はヒト FIX に対する抗体産生を示す免疫反応が認められ、初期反応は 16 日目に 3 匹であった。
ラット/SD	500 IU/kg : 雄 13 雌 13 2000 IU/kg : 雄 22 雌 23	26 週間 (連日) <sup>b</sup> / 静脈内	0、500、 2000	200 IU/kg	毒性所見なし
サル/ カニクイザル	雄 4 雌 4	4 週間 (連日)/ 静脈内	0、75、 150、500	500 IU/kg	多くの動物でヒト FIX 抗体産生が、1 匹にヒトアルブミン抗体産生が認められた。

a : 6 日目に中間評価を実施し一部の動物を屠殺した。

b : 第 1 相と第 2 相に分けて実施（第 1 相で毒性評価を妨げる抗体産生がない場合に第 2 相を実施し、両方合わせて評価した）。

注：対照群には生理食塩液を投与した

### (3) 遺伝毒性試験

#### 遺伝毒性 (*in vitro*)<sup>33、34)</sup>

試験項目	動物種 (株)	投与量	試験結果
細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌 (TA1535、TA1537、TA98、TA100 株)、大腸菌 (WP2u vrA 株)	0、0.1~200 IU/ プレート	陰性
哺乳類細胞 (ヒトリンパ球) を用いる <i>in vitro</i> 染色体異常試験	ヒトリンパ球 (ラット肝由来 S9mix の存在下/非存在下)	0、7.2、12、 20 IU/mL	陰性

### (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

#### 局所刺激性試験（ウサギ）<sup>35)</sup>

動物種/系統/性別/匹数	投与量 (投与方法)	試験結果
ウサギ/NZW/雌 4	1.2 mL/匹 (静脈内) 1.3 mL/匹 (動脈内) 0.2 mL/匹 (静脈周囲)	投与局所の所見及び全身症状なし

### (7) その他の特殊毒性

#### 血栓形成性試験（ウサギ）<sup>36)</sup>

動物種/系統/性別/匹数	投与量 (投与方法)	試験結果
ウサギ/NZW 各群雄・雌 3	0、75、150、500 IU/kg (単回静脈内)	血栓形成性なし

注：静脈うっ血モデル (Wessler 試験) を用いて検討した (被験薬投与後に頸静脈を結紮し、10 分及び 20 分後に左右の頸静脈における血栓形成をスコア法で評価)。対照群には生理食塩液を投与した。

## X. 管理的事項に関する項目

<p>1. 規制区分</p>	<p>製剤：イデルビオン®静注用 250          イデルビオン®静注用 500          イデルビオン®静注用 1000          イデルビオン®静注用 2000          イデルビオン®静注用 3500          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：アルブトレペノナコグ アルファ（遺伝子組換え）          生物由来成分</p>
<p>2. 有効期間</p>	<p>有効期間：36 箇月（250 国際単位、500 国際単位、1000 国際単位、          2000 国際単位）          30 箇月（3500 国際単位）</p>
<p>3. 包装状態での貯法</p>	<p>2～25℃で保存</p>
<p>4. 取扱い上の注意</p>	<p>20. 取扱い上の注意          20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。          20.2 本剤は特定生物由来製品ではないが、血液製剤代替医薬品であることから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名（販売名）及びその製造番号（ロット番号）、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、使用日から少なくとも 20 年間保存すること。</p>
<p>5. 患者向け資材</p>	<p>患者向医薬品ガイド：あり          くすりのしおり：あり          その他の患者向け資材：製品ガイド、溶解マニュアル、投与マニュアル、          イデルビオンの Q&amp;A ブック、溶解と投与方法 DVD</p>
<p>6. 同一成分・同効薬</p>	<p>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）          エフトレノナコグ アルファ（遺伝子組換え）          ノナコグ ガンマ（遺伝子組換え）</p>
<p>7. 国際誕生年月日</p>	<p>2016 年 1 月</p>

## 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

	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
250 国際単位	2016年9月28日	22800AMX00692000	2016年11月18日	2016年11月29日
500 国際単位	2016年9月28日	22800AMX00693000		
1000 国際単位	2016年9月28日	22800AMX00694000		
2000 国際単位	2016年9月28日	22800AMX00695000		
3500 国際単位	2019年8月21日	30100AMX00218000	2019年11月27日	2019年12月3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

用法及び用量の変更追加：2020年8月21日

変更追加された用法・用量

<定期的に投与する場合>

さらに、14日に1回投与し、6ヵ月以上状態が安定している12歳以上の患者では、体重1kg当たり100国際単位の21日に1回投与に変更することもできる。なお、いずれの投与間隔においても投与量は適宜調節するが、7日又は14日に1回投与の場合は1回体重1kg当たり75国際単位を、21日に1回投与の場合は1回体重1kg当たり100国際単位を超えないこと。

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

8年（2016年9月28日～2024年9月27日）

### 12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

### 13. 各種コード

	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 (13桁) 番号	レセプト電算 処理システム 用コード
イデルピオン® 静注用 250	6343448D1020	6343448D1020	1252613010101	622526101
イデルピオン® 静注用 500	6343448D2026	6343448D2026	1252620010101	622526201
イデルピオン® 静注用 1000	6343448D3022	6343448D3022	1252637010101	622526301
イデルピオン® 静注用 2000	6343448D4029	6343448D4029	1252644010101	622526401
イデルピオン® 静注用 3500	6343448D5025	6343448D5025	1990010010101	629900101

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 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。

# XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 社内資料：日本人を含む国際多施設共同非盲検第II/III相試験（3001 試験）（承認時評価資料）
- 2) Santagostino E et al.: *Blood*. 2016; 127 (14) : 1761-1769
- 3) Négrier C et al.: *Haemophilia*. 2016; 22 (4) : e259-e266
- 4) 社内資料：臨床試験の概要（承認時評価資料）
- 5) 社内資料：海外多施設共同非盲検第I相用量漸増安全性試験（2001 試験）（承認時評価資料）
- 6) 社内資料：海外多施設共同非盲検第I/II相試験（2004 試験）（承認時評価資料）
- 7) 社内資料：日本人を含む国際多施設共同非盲検第IIIb 相試験（継続試験：3003 試験）（承認時評価資料）
- 8) 社内資料：小児血友病 B 患者を対象とした国際多施設共同非盲検第III相試験（3002 試験）（承認時評価資料）
- 9) Metzner HJ et al.: *Thromb Haemost.* 2013; 110 (5) : 931-939
- 10) Schulte S.: *Thromb Res.* 2013; 131: S2-S6
- 11) Metzner HJ et al.: *Thromb Haemost.* 2009; 102 (4) : 634-644
- 12) 社内資料：統合 PK 解析（承認時評価資料）
- 13) 社内資料：in vitro 薬効薬理試験（承認時評価資料）
- 14) 社内資料：イヌの単回静脈内投与による薬力学的試験（承認時評価資料）
- 15) 社内資料：第IX因子ノックアウトマウスモデルにおける止血効果（承認時評価資料）
- 16) 社内資料：第IX因子ノックアウトマウスモデルにおける aPTT に対する効果（承認時評価資料）
- 17) 社内資料：母集団 PK 解析（承認時評価資料）
- 18) 社内資料：薬物動態試験の概要（承認時評価資料）
- 19) 社内資料：薬物動態試験の概要（承認時評価資料）
- 20) 社内資料：ラットを用いたタンパク標識化及び代謝（組織分布又は排泄）試験（承認時評価資料）
- 21) Warriar I et al.: *J Pediatr Hematol Oncol.* 1997; 19 (1) : 23-27
- 22) Tengborn L et al.: *Haemophilia*. 1998; 4 (6) : 854-859
- 23) DiMichele D.: *Br J Haematol.* 2007; 138 (3) : 305-315
- 24) Recht M et al.: *Haemophilia*. 2011; 17 (3) : 494-499
- 25) Kim HC et al.: *Blood*. 1992; 79 (3) : 568-575
- 26) Shapiro AD et al.: *Blood*. 2005; 105 (2) : 518-525
- 27) 社内資料：覚醒ラットにおける呼吸系パラメータの評価（承認時評価資料）
- 28) 社内資料：カニクイザルにおける4週間静脈内投与毒性試験（承認時評価資料）
- 29) 社内資料：ラットにおける単回投与毒性試験（承認時評価資料）
- 30) 社内資料：カニクイザルにおける単回投与毒性試験（承認時評価資料）
- 31) 社内資料：ラットにおける4週間静脈内投与毒性試験（承認時評価資料）

## XI. 文 献

---

- 32) 社内資料：ラットにおける 26 週間静脈内投与毒性試験（承認時評価資料）
- 33) 社内資料：細菌を用いる復帰突然変異試験（承認時評価資料）
- 34) 社内資料：ヒトリンパ球を用いる *in vitro* 染色体異常試験（承認時評価資料）
- 35) 社内資料：ウサギにおける局所刺激性試験（承認時評価資料）
- 36) 社内資料：ウサギにおける血栓形成性試験（承認時評価資料）

### 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での 発売状況

本剤は米国及び EU を含む 45 の国と地域で承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量の項の記載は以下のとおりである。

#### 4. 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

#### 6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。

通常、1 回体重 1 kg 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 1 kg 当たり 35～50 国際単位を 7 日に 1 回投与する。また、患者の状態に応じて、体重 1 kg 当たり 75 国際単位の 14 日に 1 回投与に変更することもできる。さらに、14 日に 1 回投与し、6 ヶ月以上状態が安定している 12 歳以上の患者では、患者の状態に応じて、体重 1 kg 当たり 100 国際単位の 21 日に 1 回投与に変更することもできる。なお、いずれの投与間隔においても投与量は適宜調節するが、7 日又は 14 日に 1 回投与の場合は 1 回体重 1 kg 当たり 75 国際単位を、21 日に 1 回投与の場合は 1 回体重 1 kg 当たり 100 国際単位を超えないこと。

#### 米国の添付文書（2019 年 10 月時点）

販売名	IDELVION® 遺伝子組換え第IX因子アルブミン融合タンパク質
販売会社	CSL Behring LLC
販売年	2016 年
剤形・含量	IDELVION は白色から淡黄色の凍結乾燥粉末であり、表示量 250、500、1000、2000IU 又は 3500IU の血液凝固第 IX 因子を含有する単回使用バイアルで供給される。
効能・効果	<p>IDELVION® は小児及び成人の血友病 B（先天性第IX因子欠乏症）患者を対象とする、以下を適応とする血液凝固第IX因子（遺伝子組換え）である。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・出血に対する必要に応じた管理及び予防</li> <li>・周術期の出血の管理</li> <li>・出血予防又は出血の発現頻度を低減するための定期補充療法使用制限</li> </ul> <p>IDELVION® は、血友病 B 患者における免疫寛容導入療法には適応されていない。</p>
用法・用量	<p>添付溶解液で溶解後、静脈内投与すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・IDELVION の投与量及び投与期間は、血液凝固第IX因子欠乏の重症度、出血の部位や範囲、患者の臨床症状、年齢及び第IX因子の回収率に応じて決定する。</li> <li>・IDELVION の必要量は、体重 1 kg 当たり 1 IU を投与することにより、循環血漿中第IX因子レベルが、12 歳以上の患者で平均 1.3 IU/dL、12 歳未満の患者で 1 IU/dL 上昇するという経験的知見に基づいて算出する。出血エピソードの治療に対する IDELVION の必要量は、以下の式を用いて算出する。</li> </ul> <p>必要量 (IU) = 体重 (kg) × 第IX因子の目標上昇値 (正常レベルの%又は IU/dL) × (回収率 [(IU/dL) / (IU/kg) の逆数]) 又は 第IX因子の目標上昇値 IU/dL (又は正常レベルの%) = 用量 (IU) × 回収率 [(IU/dL) / (IU/kg)] / 体重 (kg)</p>

## XII. 参考資料

### 用法・用量

・個々の患者の臨床症状及び反応性に応じて用量を調節すること。

#### 出血に対する必要に応じた管理及び予防

出血に対する必要に応じた管理及び予防における IDELVION の用法・用量の目安を表 1 に示す。表 1 に示した血漿中レベル（正常レベルの%又は IU/dL）と同程度又は超える血漿中第IX因子活性レベルを維持することを目的として投与する。

表 1 出血の管理及び予防における用法・用量

出血の種類	必要な血液凝固第IX因子レベル [%又は (IU/dL)]	投与頻度 (時間)	投与期間 (日)*
<b>軽度又は中等度</b> 合併症のない出血性関節症、筋肉内出血 (腸腰筋を除く) 又は口腔内出血	30~60	48-72	出血が止まり治癒するまで、少なくとも 1 日間投与する。ほとんどの出血には単回投与で十分である。
<b>重度</b> 生命を脅かす出血、腸腰筋、頭蓋内、咽頭後部を含む深部筋肉内出血	60~100	48-72	出血が止まり治癒するまで、7-14 日間投与する。維持投与は週 1 回。

\*血友病の管理のための世界血友病連合ガイドラインに適合

#### 周術期の出血の管理

周術期の出血の管理における IDELVION の用法・用量の目安を表 2 に示す。

表 2 周術期の出血の管理における用法・用量

手術の種類	必要な血液凝固第IX因子レベル [%又は (IU/dL)]	投与頻度 (時間)	投与期間 (日)*
<b>小手術</b> (合併症のない抜歯を含む)	50~80	48-72	少なくとも 1 日間、又は治癒するまで投与する。ほとんどの小手術には単回投与で十分である。
<b>大手術</b> (頭蓋内、咽頭部、咽頭後部、後腹膜部を含む)	初回：60~100	48-72	7-14 日間、又は出血が止まり治癒するまで投与する。最初の 1 週間又は治癒するまで 48-72 時間ごとに反復投与する。維持投与は週 1-2 回。

\*血友病の管理のための世界血友病連合ガイドラインに適合

#### 定期補充療法

12 歳以上の患者に対して、IDELVION の推奨される用法・用量は、7 日ごとに 25~40 IU/kg である。この投与レジメンで良好に管理される患者は、14 日ごとに 50~75 IU/kg の用法・用量に切替えられる可能性がある。12 歳未満の患者に対して、推奨される用法・用量は、7 日ごとに 40~55 IU/kg である。個々の患者の反応性に応じて投与レジメンを調節すること。

## XII. 参考資料

### 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

本邦における「特定の背景を有する患者に関する注意」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

##### 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。

##### 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。

米国添付文書の記載内容（2019年10月）

特別な患者集団への投与（USE IN SPECIFIC POPULATIONS）

Pregnancy

Risk Summary

There are no data with IDELVION use in pregnant women to inform on drug-associated risk. Animal reproduction studies have not been conducted using IDELVION. It is not known whether IDELVION can cause fetal harm or affect reproduction capacity when administered to a pregnant woman. IDELVION should be given to a pregnant woman only if clearly needed. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

#### (2) 小児等への投与に関する情報

本邦における「特定の背景を有する患者に関する注意」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

##### 9.7 小児等

##### 9.7.1 12歳未満の小児

投与量の調節について適宜検討すること。12歳未満の患者では、成人よりも高い投与量が必要になる可能性がある。[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. 参考資料

米国添付文書の記載内容 (2019年10月)

特別な患者集団への投与 (USE IN SPECIFIC POPULATIONS)

### Pediatric Use

In clinical studies that included 34 subjects <18 years old, the prophylactic administration with IDELVION every 7 days was successful in prevention of spontaneous bleeding episodes requiring treatment. Of these, 7 subjects were  $\geq 12$  and <18 years old; 5 of these subjects switched to a 10- or 14-day prophylactic administration with IDELVION. There were no apparent differences in the safety profile in subjects <18 years as compared to adults.

Compared to adults, incremental rIX-FP recovery appeared to be slightly lower and body weight-adjusted clearance appeared to be higher. Children may have higher Factor IX body weight-adjusted clearance, shorter half-life, and lower recovery. Higher dose per kilogram body weight or more frequent dosing may be needed in these patients.

## 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  (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	該当項目なし
2. その他の関連資料	特になし
3. 文献請求先	CSL ベーリング株式会社 くすり相談窓口 〒107-0061 東京都港区北青山一丁目 2 番 3 号 ☎ 0120-534-587 通常受付：月曜日から金曜日 9:00～17:00（祝日・会社休日を除く） 時間外受付：月曜日から金曜日 17:00～19:00（祝日・会社休日を除く） 土曜日 9:00～17:00（祝日・会社休日を除く）



