

* 2017年2月改訂(第4版)
* 2015年11月改訂

遺伝子組換え血液凝固第Ⅸ因子Fc領域融合タンパク質製剤
生物由来製品、処方箋医薬品[※]

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

ALPROLIX® Intravenous 250,500,1000,2000,3000
エフトレノナコグ アルファ(遺伝子組換え)

	承認番号	薬価収載	販売開始
250	22600AMX00753000	2015年5月	2015年7月
500	22600AMX00754000	2014年9月	2014年9月
1000	22600AMX00755000	2014年9月	2014年9月
2000	22600AMX00756000	2014年9月	2014年9月
3000	22600AMX00757000	2014年9月	2014年9月

国際誕生	2014年3月
------	---------

【貯法】凍結を避け、2～8℃で遮光して保存
【使用期限】直接容器及び外箱に表示

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

【組成・性状】

本剤は薬剤バイアル及び溶解液(0.325%塩化ナトリウム溶液プレフィルドシリンジ)からなる。

製品名	オルプロリクス®静注用				
	250	500	1000	2000	3000
有効成分(1バイアル中)					
エフトレノナコグ アルファ(遺伝子組換え)	250 国際 単位	500 国際 単位	1000 国際 単位	2000 国際 単位	3000 国際 単位
添加物(1バイアル中)					
L-ヒスチジン	19.4mg	19.4mg	19.4mg	19.4mg	27.2mg
D-マンニトール	119mg	119mg	119mg	119mg	167mg
精製白糖	59.5mg	59.5mg	59.5mg	59.5mg	83.3mg
ポリソルベート20	0.5mg	0.5mg	0.5mg	0.5mg	0.7mg
色・性状	本剤は白色～灰白色の塊又は粉末である(凍結乾燥製剤)。添付溶解液を加えて溶解するとき無色～微黄褐色を呈する、澄明～微乳白色の液となる。				
pH	6.7～7.5(添付溶解液で溶解時)				
浸透圧比 ^{注1)} (添付溶解液で溶解時)	0.9～1.2				1.1 ～1.5
添付溶解液 (1シリンジ5mL中)	塩化ナトリウム16.3mg				

注1) 生理食塩液に対する比
本剤は製造工程(培養工程)において、ヒト胎児由来腎細胞株を使用している。

【効能又は効果】

血液凝固第Ⅸ因子欠乏患者における出血傾向の抑制

【用法及び用量】

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、数分かけて緩徐に静脈内に注射する。
通常、1回体重1kg当たり50国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。
定期的に投与する場合、通常、体重1kg当たり50国際単位を週1回投与、又は100国際単位を10日に1回投与から開始する。以降の投与量及び投与間隔は患者の状態に応じて適宜調節するが、1回の投与量は体重1kg当たり100国際単位を超えないこと。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

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

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

2. 急性出血時又は周術期に使用する場合は、血液凝固第Ⅸ因子活性の測定を行うなど患者の状態を観察し、下表を参考に投与量及び投与間隔を調節すること。また、国内外の最新のガイドラインも参照すること。[「重要な基本的注意(5)臨床検査」]及び「臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照]

急性出血時における投与量及び投与間隔の目安^{1), 2), 3)}

[[薬物動態]の項参照]

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

周術期における投与量及び投与間隔の目安^{1), 2), 3)}

[[薬物動態]の項参照]

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)本剤の成分又は他の血液凝固第Ⅸ因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)肝疾患の患者、術後の患者、新生児、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〔血栓塞栓性合併症のリスクがあるので、これらの患者への投与に際しては、本剤の治療上の有益性と合併症のリスクを勘案すること。〕

2. 重要な基本的注意

- (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。
- (2)本剤の投与によりアナフィラキシーを含むアレルギー反応があらわれることがあるので、十分に観察を行うこと。
- (3)患者の血中に血液凝固第Ⅸ因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。
- (4)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では、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。アレルギー反応の既往がある患者には、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。また、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。
- (5)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。
- (6)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。

3. 副作用

治療歴のある先天性血友病B患者を対象とした国際共同第3相臨床試験において、安全性評価対象例119例（日本人6例を含む）中10例（8.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛2例（1.7%）及び口の錯感覚2例（1.7%）等であった。（承認時）

(1)重大な副作用（類薬）

1) ショック、アナフィラキシー

他の凝固因子製剤においてショック、アナフィラキシー関連事象が報告されている。ショック、アナフィラキシー関連事象があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、悪寒、血管浮腫、呼吸困難、血圧低下、頻脈等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

2) 血栓塞栓症

他の凝固因子製剤において血栓関連事象が報告されている。血栓関連事象があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

* (2) その他の副作用^{注2)}

器 官 別 大 分 類	頻 度	
	1%～2%未満	1%未満
神 経 系 障 害	頭痛	浮動性めまい、味覚異常
胃 腸 障 害	口の錯感覚	呼気臭
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労、注入部位疼痛
心 臓 障 害		動悸
腎および尿路障害	閉塞性尿路疾患	血尿、腎仙痛
血 管 障 害		低血圧
代謝および栄養障害		食欲減退

注2) 終了した2つの臨床試験、及び継続中の1つの臨床試験における安全性評価対象153例中に発現した副作用を記載

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- * (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、生殖発生毒性試験は実施していない。本剤はFc領域を有するため、胎盤を通過する可能性がある。また、動物実験（マウス）で胎盤通過が認められている。〕
- (2)授乳中の婦人には、投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物における乳汁移行試験は実施していない。〕

6. 小児等への投与

12歳未満の患者においては、通常よりも高い投与量及び頻回な投与が必要となる可能性があるため、投与量及び投与頻度の調節について適宜検討すること。〔「薬物動態」の項参照〕

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

8. 適用上の注意

(1)調製時：

- 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。
- 2)添付された溶解液のみ使用すること。本剤に溶解液全量を加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）。
- 3)他の製剤と混合しないこと。
- 4)溶解した液は、わずかな乳白色又は無色である。沈殿又は濁りが認められる場合、使用しないこと。
- 5)溶解した液を注射器に移す場合、フィルター付バイアルアダプターを用いること。
- 6)溶解した液は、室温（30℃まで）で6時間保存することができる。6時間以内に使用されない場合は、

廃棄すること。

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

(2)投与時：

- 1) 他剤と同じチューブを使用しないこと。また、他剤に使用した容器で、本剤と希釈液を混合しないこと。
- 2) 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。

(3)在宅自己注射：

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

9. その他の注意

他の血液凝固第Ⅸ因子製剤において、中心静脈カテーテルを用いた持続注入により血栓症が報告されている⁴⁾。

***【薬物動態】⁵⁾**

1. 成人（日本人及び外国人）

12歳以上の血友病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国際単位/kg）及びノナコグアルファ（50国際単位/kg）を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。本剤の消失相半減期は、対照薬であるノナコグアルファと比較して2.43倍であった。

薬物動態パラメータ 幾何平均値 (95% CI)	本剤	ノナコグアルファ	ノナコグアルファに対する 本剤の比
	N=22	N=22	N=22
C _{max} （国際単位/dL）	40.81 (33.60, 49.58)	43.08 (36.69, 50.59)	0.95 (0.81, 1.11)
AUC/投与量 [(国際単位×時間/dL) / (国際単位/kg)]	31.32 (27.88, 35.18)	15.77 (14.02, 17.74)	1.99 (1.82, 2.17)
t _{1/2α} （時間）	5.03 (3.20, 7.89)	2.41 (1.62, 3.59)	2.09 (1.18, 3.68)
t _{1/2β} （時間）	82.12 (71.39, 94.46)	33.77 (29.13, 39.15)	2.43 (2.02, 2.92)
CL(mL/時間/kg)	3.19 (2.84, 3.59)	6.34 (5.64, 7.13)	0.50 (0.46, 0.55)
MRT（時間）	98.60 (88.16, 110.29)	41.19 (35.98, 47.15)	2.39 (2.12, 2.71)
V _{ss} (mL/kg)	314.8 (277.8, 356.8)	261.1 (222.9, 305.9)	1.21 (1.06, 1.38)
上昇値 [(国際単位/dL) / (国際単位/kg)]	0.92 (0.77, 1.10)	0.95 (0.81, 1.10)	0.97 (0.84, 1.12)
Time 1%（日）	11.22 (10.20, 12.35)	5.09 (4.58, 5.65)	2.21 (2.04, 2.39)

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
CI（信頼区間）、C_{max}（最高血中濃度）、AUC（血漿中血液凝固第Ⅸ因子濃度-時間推移曲線下面積）、t_{1/2α}（分布相半減期）、t_{1/2β}（消失相半減期）、CL（クリアランス）、MRT（平均滞留時間）、V_{ss}（定常状態分布容積）、Time 1%（FIX活性がベースラインの1%以上を維持した期間）

また、日本人及び外国人に本剤（50国際単位/kg）を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

薬物動態パラメータ 幾何平均値(95% CI)	日本人	外国人
	N=6	N=20
AUC/投与量 [(国際単位×時間/dL) / (国際単位/kg)]	30.14 (23.55, 38.57)	32.25 (28.92, 35.98)
t _{1/2} （時間）	79.37 (59.39, 106.08)	77.98 (69.68, 87.26)
CL (mL/時間/kg)	3.32 (2.59, 4.25)	3.10 (2.78, 3.46)
MRT（時間）	83.46 (67.20, 103.66)	96.78 (86.48, 108.31)
V _{ss} (mL/kg)	276.9 (221.6, 346.1)	300.1 (270.7, 332.6)
上昇値 [(国際単位/dL) / (国際単位/kg)]	0.92 (0.75, 1.13)	0.94 (0.77, 1.14)

2. 小児(外国人)

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国際単位/kg）を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

薬物動態パラメータ 幾何平均値 (95% CI)	12歳未満を 対象とした試験		12歳以上を 対象とした試験
	6歳未満 (2-4歳)	6-12歳未満 (6-10歳)	12歳-18歳未満 (12-17歳)
	N=11	N=13	N=11
AUC/投与量 [(国際単位×時間/dL) / (国際単位/kg)]	22.71 (20.32, 25.38)	28.53 (24.47, 33.27)	29.50 (25.13, 34.63)
t _{1/2} （時間）	66.49 (55.86, 79.14)	70.34 (60.95, 81.17)	82.22 (72.30, 93.50)
CL(mL/時間/kg)	4.37 (3.90, 4.89)	3.51 (3.01, 4.09)	3.39 (2.89, 3.98)
MRT（時間）	83.65 (71.76, 97.51)	82.46 (72.65, 93.60)	93.46 (81.77, 106.81)
V _{ss} (mL/kg)	365.1 (316.2, 421.6)	289.0 (236.7, 352.9)	316.8 (267.4, 375.5)
上昇値 [(国際単位/dL) / (国際単位/kg)]	0.59 (0.52, 0.68)	0.72 (0.61, 0.84)	0.85 (0.68, 1.06)

【臨床成績】⁶⁾

12歳から71歳の治療歴のある血友病B患者（内因性血液凝固第Ⅸ因子活性が2%以下）123例を対象に、2種類の定期的な投与時の有効性、急性出血時及び周期の止血効果を検討する国際共同第3相臨床試験が実施された。

*1. 定期的な投与（定期補充療法）に関する有効性

定期的に本剤を投与する群として、Arm1及びArm2が設定された。Arm1は50国際単位/kgの週1回投与、Arm2は100国際単位/kgの10日に1回投与から開始し、以降はトラフ値がベースラインを1~3%上回る、又は臨床所見に応じてより高いトラフ値を維持できるように、Arm1では投与量が、Arm2では投与間隔が適宜調節された。

定期的に本剤を投与する群（Arm1及びArm2）の年間出血エピソード回数は以下のとおりであり、出血時に本剤を投与する群（Arm3）と比較して、年間出血エピソード回数が減少した。

	Arm1 (61例)	Arm2 (26例)	Arm3 (27例)
年間出血エピソード回数 ^{注3)} [95%信頼区間]	3.12 [2.46, 3.95]	2.40 [1.67, 3.47]	18.67 [14.01, 24.89]
年間出血エピソード回数の群間比（減少率） ^{注3)} [95%信頼区間]	0.17 (83%) [0.11, 0.24]	0.13 (87%) [0.08, 0.20]	-

注3) 投与群を固定効果、評価期間の日数の対数をオフセットとした負の二項回帰モデル

2. 急性出血時の止血効果

636件の出血のうち、97.3%（619/636件）が1回又は2回の投与により止血した。また、止血効果（初回投与に対する評価）は83.7%（513/613件）で著効又は有効であった。

3. 手術期の止血効果

12例の患者において14件の大手術が実施され、すべての大手術において止血効果は著効又は有効であった。

【薬効薬理】⁷⁾

作用機序：

本剤は、内因性血液凝固第Ⅸ因子と類似の構造及び機能的特性を有しており、血液凝固第Ⅸ因子欠乏を一時的に補正し出血傾向を補正する。また、本剤に含まれるヒト免疫グロブリンG1のFc領域は、血液中の免疫グロブリンの再循環に関与するNeonatal Fc受容体と結合し、血液凝固第Ⅸ因子活性の長時間の維持に寄与すると考えられる。

主な非臨床成績：

血友病Bマウス（尾出血モデル）において、本剤の定期補充療法及び急性出血の補充療法に関する止血効果が認められている。また、血友病Bマウス及び血友病Bイヌにおいて、本剤の血漿中薬物動態と相関して血漿中第Ⅸ因子活性の延長が認められている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エフトレノナコグ アルファ（遺伝子組換え）
Eftrenonacog Alfa (Genetical Recombination)
〔JAN〕

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

【取扱い上の注意】

記録の保存

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、本剤を血液凝固第Ⅸ因子欠乏患者に投与（処方）した場合は、医薬品名及びその製造番号、投与（処方）した日、使用患者名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

【包装】

- 250国際単位×1バイアル
〔プレフィルドシリンジ（0.325%塩化ナトリウム溶液5 mL）×1シリンジ付き〕
- 500国際単位×1バイアル
〔プレフィルドシリンジ（0.325%塩化ナトリウム溶液5 mL）×1シリンジ付き〕
- 1000国際単位×1バイアル
〔プレフィルドシリンジ（0.325%塩化ナトリウム溶液5 mL）×1シリンジ付き〕
- 2000国際単位×1バイアル
〔プレフィルドシリンジ（0.325%塩化ナトリウム溶液5 mL）×1シリンジ付き〕
- 3000国際単位×1バイアル
〔プレフィルドシリンジ（0.325%塩化ナトリウム溶液5 mL）×1シリンジ付き〕

【主要文献】

- 1) Roberts, H., et al.: Hematol. Oncol. Clin. North Am., 7:1269. 1993
- 2) Srivastava A., et al.: Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia [Internet]. 2012.
- 3) Hemophilia of Georgia. Protocols for the treatment of hemophilia and von Willebrand disease. Treatment of Hemophilia [Internet]. 2008; No. 14.
- 4) Valentino LA, et al.: Venous access in the management of hemophilia. 2011.
- 5) 社内資料（薬物動態データの概要）
- 6) 社内資料（臨床データの概要）
- 7) 社内資料（非臨床データの概要）

**【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バイオベラティブ・ジャパン株式会社 くすり相談センター
〒103-0027 東京都中央区日本橋一丁目4番1号
電話：0120-517-610
受付時間 9：00～17：00
（祝祭日、会社休日を除く月曜日から金曜日まで）

** くすり相談センター（フリーダイヤル）

 0120-517-610

午前9:00～午後5:00（祝祭日、会社休日を除く月曜日から金曜日まで）

ホームページ：www.bioverativ.co.jp

** 製造販売元

バイオベラティブ・ジャパン株式会社
〒103-0027 東京都中央区日本橋一丁目4番1号