

**2023年9月改訂(第2版)
*2021年10月改訂(第1版)

日本標準商品分類番号
876349

貯法: 2~8℃で保存

有効期間: 主剤48箇月、添付溶解液60箇月

遺伝子組換え血液凝固第Ⅸ因子Fc領域融合タンパク質製剤

エフトレノコグ アルファ (遺伝子組換え)

生物由来製品、処方箋医薬品: 注意—医師等の処方箋により使用すること

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

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

	承認番号	販売開始
250	22600AMX00753000	2015年7月
500	22600AMX00754000	2014年9月
1000	22600AMX00755000	2014年9月
2000	22600AMX00756000	2014年9月
3000	22600AMX00757000	2014年9月
4000	23000AMX00440000	2018年5月

ALPIeL01

ALPROLIX®
sanofi

3. 組成・性状

3.1 組成

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	4000
有効成分 (1バイアル中)						
エフトレノコグ アルファ (遺伝子組換え)	250 国際単位	500 国際単位	1000 国際単位	2000 国際単位	3000 国際単位	4000 国際単位
添加剤 (1バイアル中)						
L-ヒスチジン	19.4mg	19.4mg	19.4mg	19.4mg	19.4mg	19.4mg
D-マンニトール	119mg	119mg	119mg	119mg	119mg	119mg
精製白糖	59.5mg	59.5mg	59.5mg	59.5mg	59.5mg	59.5mg
ポリソルベート20	0.5mg	0.5mg	0.5mg	0.5mg	0.5mg	0.5mg
添付溶解液 (1シリンジ5mL中)	塩化ナトリウム16.3mg					

3.2 製剤の性状

製品名	オルプロリクス®静注用					
	250	500	1000	2000	3000	4000
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	6.5～7.5 (添付溶解液で溶解時)					
浸透圧比 ^(注) (添付溶解液で溶解時)	0.9～1.2					

注) 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。

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、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。

7. 用法及び用量に関連する注意

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

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

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

急性出血時における投与量及び投与間隔の目安¹⁻³⁾

[16.1.1、16.1.2 参照]

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

周術期における投与量及び投与間隔の目安¹⁻³⁾

[16.1.1、16.1.2 参照]

手術の種類	必要な初回血液凝固第Ⅸ因子レベル (%又は国際単位/dL)	投与量 (国際単位/kg) 及び投与頻度 (時間)
小手術 (合併症のない抜歯を含む)	50~80	50~80国際単位/kg 通常、単回投与で十分であるが、必要に応じ、24-48時間後に追加投与を行う。

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)
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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与は、血友病の治療経験をもつ医師のもとで開始すること。
- 8.2 患者の血中に血液凝固第Ⅸ因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。
- 8.3 十分な血液凝固第Ⅸ因子レベルに到達・維持していることを確認するため、必要に応じ、血漿中血液凝固第Ⅸ因子レベルをモニタリングすること。[7.2 参照]
- 8.4 本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合のみに適用すること。本剤を処方する際には、使用方法等の患者教育を十分に実施したのち、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、患者又はその家族に対し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分説明し、在宅自己注射後何らかの異常が認められた場合や注射後の止血効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。適用後、在宅自己注射の継続が困難な場合には、医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。

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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 - 9.1.2 血液凝固第Ⅸ因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
血液凝固第Ⅸ因子に対するインヒビターの有無を確認すること。[9.1.3 参照]
 - 9.1.3 血液凝固第Ⅸ因子に対するインヒビターが発生した患者
急性過敏症反応の徴候及び症状を慎重に観察し、本剤投与初期には特に注意すること。血液凝固第Ⅸ因子投与によりアナフィラキシーのリスクが増加する可能性がある。[9.1.2、11.1.1 参照]
 - 9.1.4 術後の患者、血栓塞栓性事象のリスクのある患者、線維素溶解の徴候又は播種性血管内凝固症候群 (DIC) のある患者
投与に際しては、本剤の治療上の有益性と血栓塞栓性合併症のリスクを勘案すること。[11.1.2 参照]
- 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]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。本剤はFc領域を有するため、胎盤を通過する可能性がある。また、動物実験(マウス)で胎盤通過が認められている。

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

9.7.1 12歳未満の患者

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

9.7.2 新生児

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

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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー (頻度不明)

[9.1.3 参照]

11.1.2 血栓塞栓症 (頻度不明)

[9.1.4、9.3、9.7.2 参照]

11.2 その他の副作用

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与後の血液凝固第Ⅸ因子活性の測定において、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) 試薬の種類が、測定結果に影響を与える可能性がある。カオリンを含むaPTT試薬を用いた凝固一段法では、測定結果がみかけ上、低値を示すことがあるので注意すること。[7.2 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤及び添付溶解液を冷所保存している場合、調製前に室温に戻しておくこと。
- 14.1.2 添付された溶解液のみ使用すること。本剤に溶解液全量を加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること (激しく振とうしないこと)。
- 14.1.3 他の製剤と混合しないこと。
- 14.1.4 溶解した液を注射器に移す場合、フィルター付バイアルアダプターを用いること。
- 14.1.5 溶解した液は、室温 (30℃まで) で6時間保存することができる。6時間以内に使用されない場合は、廃棄すること。
- 14.1.6 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。
- 14.1.7 未使用の場合、室温 (30℃まで) で保存することもできる。室温で保存した場合には、使用期限を超えない範囲で6ヵ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 他剤と同じチューブを使用しないこと。また、他剤に使用した容器で、本剤と希釈液を混合しないこと。
- 14.2.2 溶解した液は、無色～微黄褐色を呈する、澄明～微乳白色である。沈殿又は濁りが認められる場合、使用しないこと。

14.3 薬剤交付時の注意

- 14.3.1 子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。
- 14.3.2 光の影響を防ぐために、薬剤バイアルは外箱に入れた状態で保存すること。
- 14.3.3 使用済みの医療機器等の処理については、主治医の指示に従うこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 本剤による免疫寛容導入療法の安全性と有効性は確立されていない。なお、海外において、血液凝固第Ⅸ因子に対するインヒビターを有し、かつ血液凝固第Ⅸ因子に過敏症の既往のある血友病B患者では、血液凝固第Ⅸ因子製剤に伴う免疫寛容導入療法後に、ネフローゼ症候群を発現したとの報告がある⁴⁾。
- 15.1.2 他の血液凝固第Ⅸ因子製剤において、中心静脈カテーテルを用いた持続注入により血栓症が報告されている⁵⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 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⁶⁾。[7.2 参照]

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)

16.1.2 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⁶⁾。[7.2, 9.7.1 参照]

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)

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

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、急性出血時及び周術期の止血効果を検討する国際共同第Ⅲ相臨床試験が実施された。本試験に組み入れられた日本人被験者は6名であった。

(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⁷⁾。

	Arm1 (61例)	Arm2 (26例)	Arm3 (27例)
年間出血エピソード 回数 ^{注)} [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)} [95%信頼区間]	0.17 (83%) [0.11, 0.24]	0.13 (87%) [0.08, 0.20]	-

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

(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⁷⁾。

(3) 周術期の止血効果

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⁷⁾。

(4) 安全性

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、口の錯感覚及び頭痛各2例（1.7%）、動悸、呼気臭、疲労、注入部位疼痛、浮動性めまい、味覚異常、閉塞性尿路疾患及び低血圧 各1例（0.8%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、内在性血液凝固第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。

18.2 止血効果

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⁸⁾。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^{9,10)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：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。

**20. 取扱い上の注意

外箱開封後は、遮光して保存すること。

22. 包装

250国際単位×1バイアル
[プレフィルドシリンジ（0.325%塩化ナトリウム溶液5mL）×
1シリンジ付き]

500国際単位×1バイアル
[プレフィルドシリンジ（0.325%塩化ナトリウム溶液5mL）×
1シリンジ付き]

1000国際単位×1バイアル
[プレフィルドシリンジ（0.325%塩化ナトリウム溶液5mL）×
1シリンジ付き]

2000国際単位×1バイアル
[プレフィルドシリンジ（0.325%塩化ナトリウム溶液5mL）×
1シリンジ付き]

3000国際単位×1バイアル
[プレフィルドシリンジ（0.325%塩化ナトリウム溶液5mL）×
1シリンジ付き]

4000国際単位×1バイアル
[プレフィルドシリンジ（0.325%塩化ナトリウム溶液5mL）×
1シリンジ付き]

23. 主要文献

- 1) Roberts H, et al. : Hematol Oncol Clin North Am. 1993 Dec; 7(6):1269-80
- 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) Ewenstein B M : Blood. 1997;89:1115-6
- 5) Valentino L A, et al. : Blood Rev. 2011 Jan;25(1):11-5
- 6) 社内資料：日本人および外国人における薬物動態（2014年7月4日承認、CTD2.7.2）
- 7) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（2014年7月4日承認、CTD2.7.3）
- 8) 社内資料：血友病Bマウス出血モデルでの有効性試験（2014年7月4日承認、CTD2.4）
- 9) 社内資料：血友病Bイヌを用いた凝固活性試験（2014年7月4日承認、CTD2.4）
- 10) 社内資料：血友病Bマウスを用いた凝固活性試験（2014年7月4日承認、CTD2.4）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号