



# 総合製品 情報概要



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 薬価基準収載

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

ALPROLIX® Intravenous エフトレノナコグ 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)

サノフィ株式会社

sanofi

# CONTENTS

▶ 開発の経緯	1
▶ オルプロリクスの特性	2
▶ Drug Information	3
▶ 製造方法	8
▶ 臨床成績	9
▶ 副作用	16
▶ 薬物動態	17
▶ 薬効薬理	21
▶ 安全性薬理試験及び毒性試験	24
▶ 有効成分に関する理化学的知見	25
▶ 製剤学的事項	26
▶ 取扱い上の注意	26
▶ 包装、関連情報	27
▶ 製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	28
▶ 主要文献	29

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

血友病は、重篤かつ生命を脅かす疾患です。重症血友病患者の場合、軟部組織や関節の自然出血又は外傷性出血が頻繁に再発し、関節障害、筋拘縮及び重度の身体障害を引き起こすほか、関節腫脹、関節痛、筋痛、粘膜出血及び胃腸出血などの症状が認められ、身体的並びに心理社会的な健康状態、生活の質(QOL)に対して著しい影響を与えることが報告されています<sup>3)、4)</sup>。第Ⅸ因子製剤の定期的な投与は、血友病B患者の長期的な転帰を改善することが知られており、投与回数を低減するために、このたび長時間作用を目的とした第Ⅸ因子製剤であるオルプロリクスが開発されました。オルプロリクスはヒト遺伝子組換え血液凝固第Ⅸ因子とヒト免疫グロブリンG1(IgG1)のFc領域が融合した構造をもち、IgG1のFc領域は、neonatal Fc受容体(FcRn)との作用を介してリソソーム分解を受けずに循環血液中に再循環されることで、血漿中消失半減期は延長されます。

本剤の血友病B患者を対象とした第I/Ⅱa相試験は米国及び香港で実施され、その後第Ⅲ相試験が、日本を含む17カ国で実施されました。本剤の薬物動態、安全性、有効性に関するデータはこれら2つの臨床試験に基づいて評価され、わが国では2014年7月に、「血液凝固第Ⅸ因子欠乏患者における出血傾向の抑制」を効能・効果として承認されました。

# オルプロリクスの特性

- 1 長時間作用の血液凝固第Ⅸ因子製剤です。(p.7)
- 2 血漿中の消失半減期は 82.1 時間を示しました。(p.19)
- 3 週1回(開始用量 50IU/kg)又は10日間隔(開始用量 100IU/kg)の定期的な投与が可能でした。(p.9~14)
- 4 週1回定期的な投与群の年間出血回数は、出血時投与群に比べて 83%減少し、個別化した定期的な投与群においても 87%が減少しました。(p.12)
- 5 急性出血時の補充療法として、90.4%が1回の投与で止血可能でした。(p.14)
- 6 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、血栓塞栓症があらわれることがあります。  
主な副作用として、頭痛、口の錯感覚、閉塞性尿路疾患等が報告されています。〔承認時〕

詳細につきましては電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

「注意事項等情報」等の改訂には十分ご注意ください。

## 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)						
エフトレノナコグ アルファ (遺伝子組換え)	250 国際単位	500 国際単位	1000 国際単位	2000 国際単位	3000 国際単位	4000 国際単位
添加剤(1バイアル中)						
L-ヒスチジン	19.4mg	19.4mg	19.4mg	19.4mg	19.4mg	19.4mg
D-マンニトール	119mg	119mg	119mg	119mg	119mg	119mg
精製白糖	59.5mg	59.5mg	59.5mg	59.5mg	59.5mg	59.5mg
ポリソルベート 20	0.5mg	0.5mg	0.5mg	0.5mg	0.5mg	0.5mg
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 <sup>注)</sup> (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

# Drug Information

## 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。

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

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

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

[16.1.1、16.1.2参照]

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

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

[16.1.1、16.1.2参照]

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

## 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。

# Drug Information

## 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 子供による誤用等为了避免のため、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。

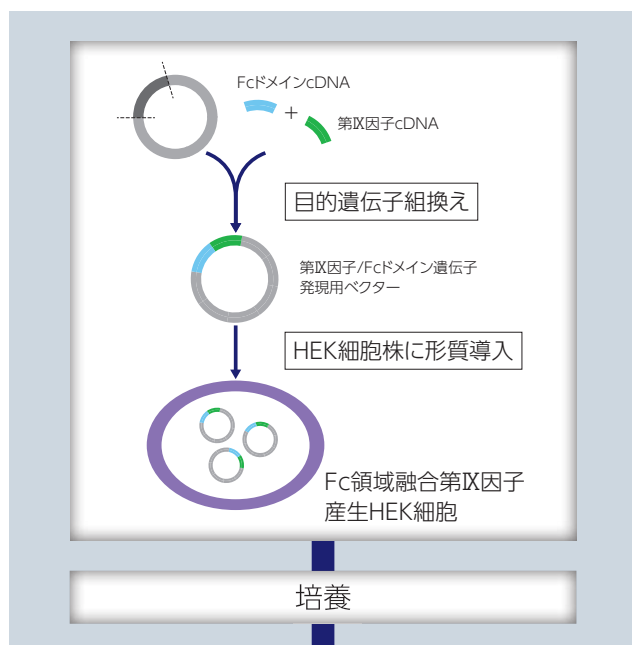
## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

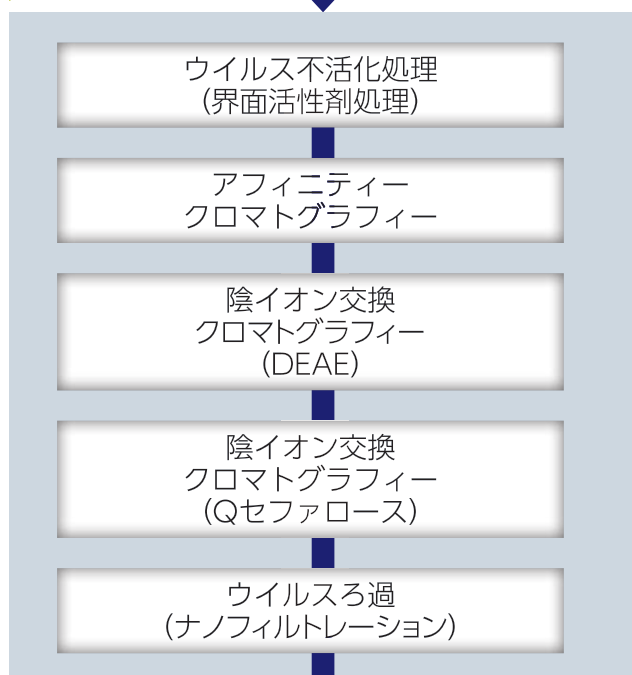
- 15.1.1 本剤による免疫寛容導入療法の安全性と有効性は確立されていない。なお、海外において、血液凝固第Ⅸ因子に対するインヒビターを有し、かつ血液凝固第Ⅸ因子に過敏症の既往のある血友病B患者では、血液凝固第Ⅸ因子製剤に伴う免疫寛容導入療法後に、ネフローゼ症候群を発現したとの報告がある<sup>8)</sup>。
- 15.1.2 他の血液凝固第Ⅸ因子製剤において、中心静脈カテーテルを用いた持続注入により血栓症が報告されている<sup>9)</sup>。

# 製造方法

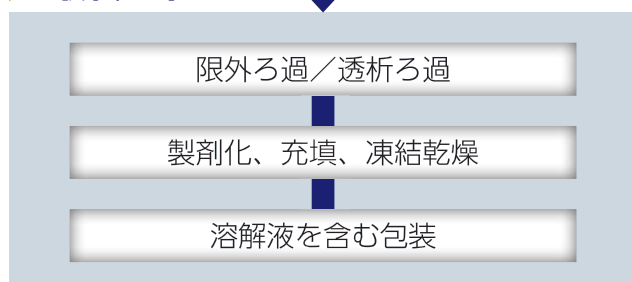
## ▶ 培養工程



## ▶ 精製工程



## ▶ 最終工程



### 1. 産生細胞及び培養工程

ヒト免疫グロブリンG1 (IgG1)のFc領域に血液凝固第Ⅸ因子を融合させた遺伝子組換えDNAをHEK (ヒト胎児由来腎)細胞株に形質導入し、Fc領域融合第Ⅸ因子タンパク質を産生するHEK細胞株を作製します。

### 2. ウイルス不活化及び精製工程

産生された治療用タンパク質は、界面活性剤によるウイルス不活化、多段階のクロマトグラフィーステップ及びナノフィルターを使用したウイルスろ過などの最先端ウイルス除去工程を行っています。

アフィニティークロマトグラフィー…目的とする生体高分子(タンパク質など)を特異的相互作用を利用して、他の物質と分離する方法。選択性に優れているため、タンパク質の精製手段として非常に有効である。

陰イオン交換クロマトグラフィー…タンパク質の表面電荷の特性にしたがい、多くのタンパク質を高い分離能で分離することができる精製法。

1つ目の陰イオン交換は、目的とするタンパク質中に含まれる不純物を取り除く中間精製工程で、2つ目の陰イオン交換は微量に残存する不純物の除去や高純度化を目的として行う最終精製工程のこと。

### 3. 最終工程

さらに追加の限外ろ過を行った後、ヒスチジン、ショ糖、ポリソルベート20などを添加して凍結乾燥し、製剤化されます。

※オルプロリクスは、アルブミンを含むヒト又は動物由来成分を全く添加しないで精製・製剤化しています。

「注意事項等情報」等については3～7ページをご参照ください。

## 国際共同第Ⅲ相比較試験(多施設共同非盲検試験)<sup>10)</sup>

10) 社内資料(承認時評価資料): 国際共同第Ⅲ相臨床試験

### 目的

治療歴のある血友病B患者を対象としてオルプロリクスの有効性、安全性及び薬物動態を評価する。

### 対象

治療歴のある12歳以上の男性の先天性血友病B患者123例  
[内因性第Ⅸ因子活性 $\leq$ 2IU/dL( $\leq$ 2%)]

### 投与方法

対象患者を2つの定期的な投与群、出血時投与群、周術期補充療法群の4群に分け、非盲検試験を行った。

#### ① 週1回定期的な投与群(週1回群):

初回投与としてオルプロリクス50IU/kgを単回静脈内投与し、その後週1回(7日に1回)の投与間隔で最長52週間まで継続投与した。オルプロリクスは50IU/kg又はベースラインの第Ⅸ因子活性を1～3%上回る目標トラフ値から規定された用量を投与した。

##### 【ノナコグアルファの投与について】

対照薬であるノナコグアルファの薬物動態測定のため、定期的な投与群に割り付けられた一部の患者にノナコグアルファ50IU/kgを単回静脈内投与した。5日間の休薬期間後にオルプロリクス50IU/kgを単回静脈内投与し、規定された用量で週1回最大52週間まで継続投与した。

#### ② 個別化した定期的な投与群(個別化群):

初回投与としてオルプロリクス100IU/kgを単回静脈内投与し、その後薬物動態評価が得られるまで同量を10日ごとに投与した。投与間隔はベースラインの第Ⅸ因子活性を1～3%上回る目標トラフ値が得られるよう各患者で調節し、投与期間は26週間以上、実投与日数が50日になるまで継続投与した。

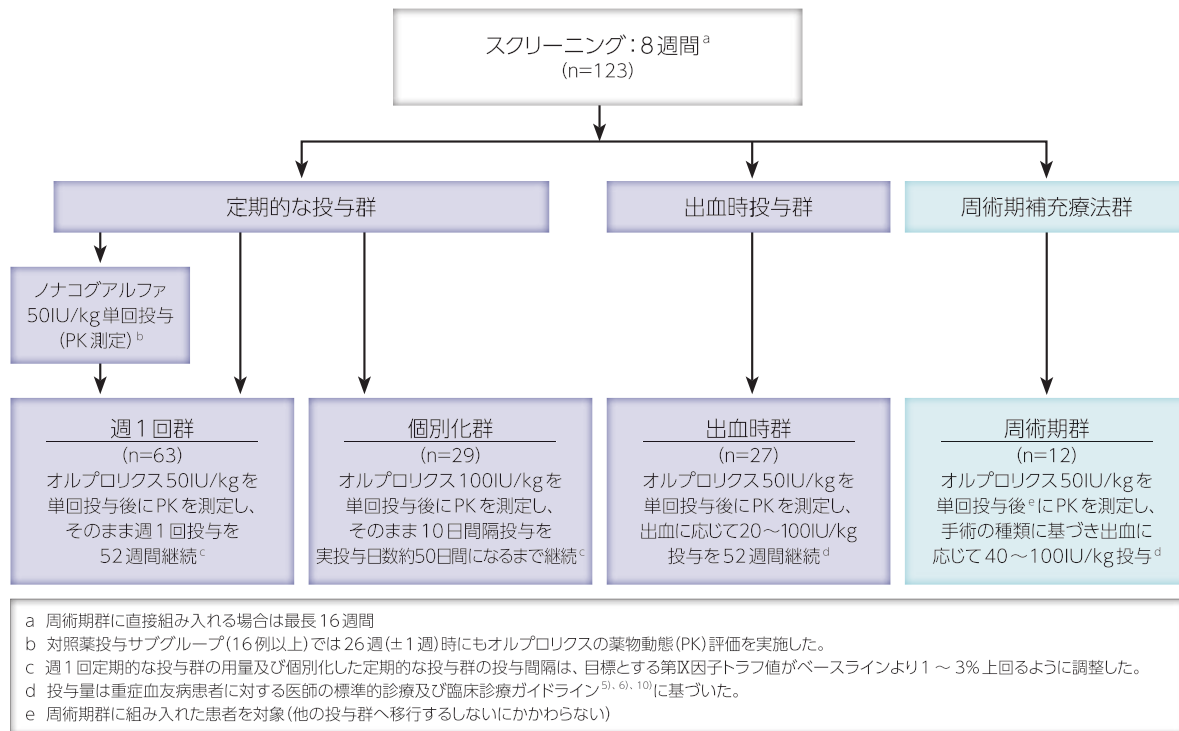
#### ③ 出血時投与群(出血時群):

初回投与としてオルプロリクス50IU/kgを単回静脈内投与し、薬物動態評価後に、出血の治療として必要に応じて約20～100IU/kgの範囲で52週間まで投与した。

#### ④ 周術期補充療法群(周術期群):

術前投与としてオルプロリクス50IU/kg(術後に個別化した定期的な投与群へ割り付けられる場合は100IU/kg)を単回静脈内投与し、その後周術期及び術後リハビリテーション期間では、必要に応じて40～100IU/kgを投与した。

## 試験デザイン



## 主要評価項目

### ■安全性及び忍容性：

- 臨床検査値のベースラインからの臨床的に顕著な変化
- インヒター発現を含む有害事象の頻度

### ■有効性：

- 全治療期間から年間回数に換算したオルプロリクス投与中の患者1例当たりの年間出血(自然出血及び外傷性出血)回数(週1回群及び個別化群と出血時群の比較)

## 副次評価項目

### ■有効性：

- オルプロリクスに対する出血治療反応の評価
- オルプロリクスに対する患者の反応の医師による総合評価
- 患者1例当たりのオルプロリクスの平均年間総投与量
- 週1回群の患者の1回投与量
- 個別化群の患者の投与間隔
- 患者1例当たりの自然出血(関節、軟部組織、筋肉)の年間回数
- 患者1例当たりの関節出血(自然出血及び外傷性出血)の年間回数
- 最後のオルプロリクス投与から出血までの時間
- 出血症状(関節、軟部組織、筋肉)の消失に要したオルプロリクスの投与回数及び1回投与量
- オルプロリクスを用いた手術に対する患者の反応の治験担当医師及び外科医による評価 等

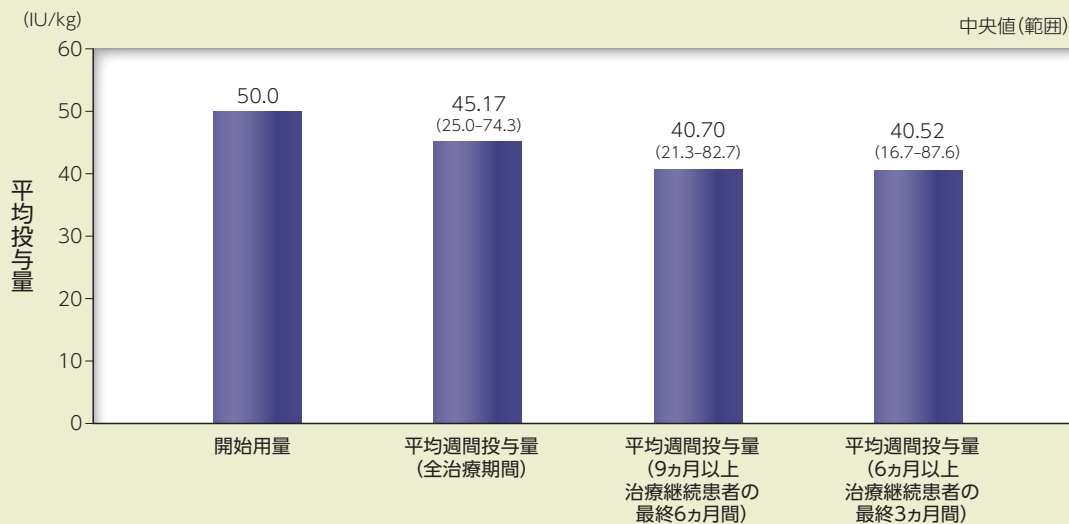
## 解析計画

主要評価項目である患者1例当たりの年間出血回数は、オルプロリクス投与中の出血回数(自然出血及び外傷性出血)を基に年換算した。定期的な投与群と出血時投与群の年間出血回数の比較には、負の二項帰帰モデルを用いることとし、まずは週1回群と比較を行い両側5%の有意水準で推定値(年間出血回数が0.5未満)を達成した場合には、個別化群との比較を実施することとした。

## ▶ 週1回定期的な投与における投与量

週1回定期的な投与群において、オルプロリクスの投与量を目標トラフ値が得られるように調節したところ、全患者の平均投与量は45.17IU/kgでした。少なくとも9ヵ月以上試験に参加した患者の最終6ヵ月間の投与量は40.70IU/kgであり、6ヵ月以上試験に参加した患者の最終3ヵ月間の投与量は40.52IU/kgでした(いずれも中央値)。

### 週1回定期的な投与群における1回投与量(副次評価項目)

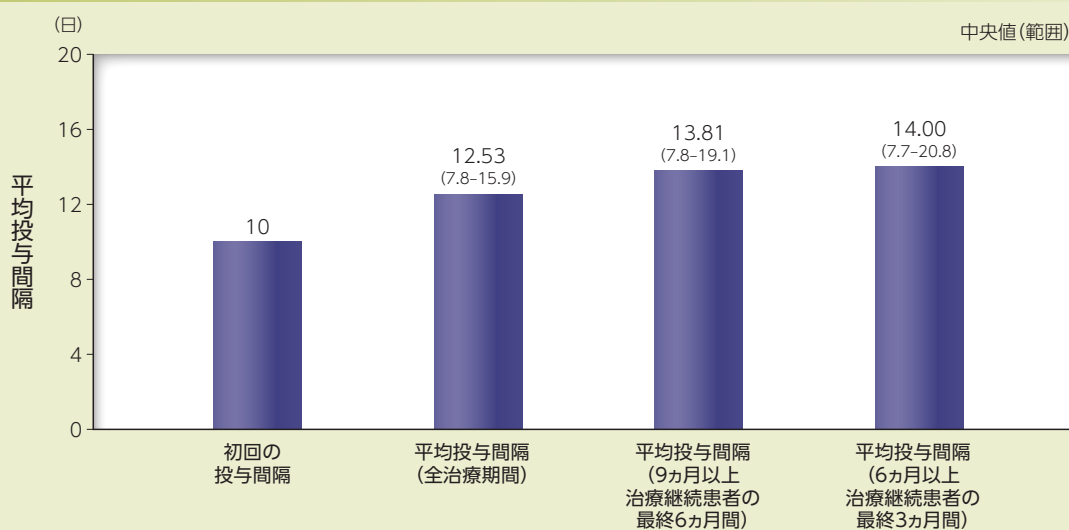


承認時評価資料

## ▶ 個別化した定期的な投与における投与間隔

オルプロリクスの投与間隔は、目標トラフ値が得られるよう各患者で調整したところ、全患者の平均投与間隔は12.53日でした。少なくとも9ヵ月以上試験に参加した患者の最終6ヵ月間の投与間隔は13.81日であり、6ヵ月以上試験に参加した患者の最終3ヵ月間の投与間隔は14.00日でした(いずれも中央値)。

### 個別化した定期的な投与群における投与間隔(副次評価項目)



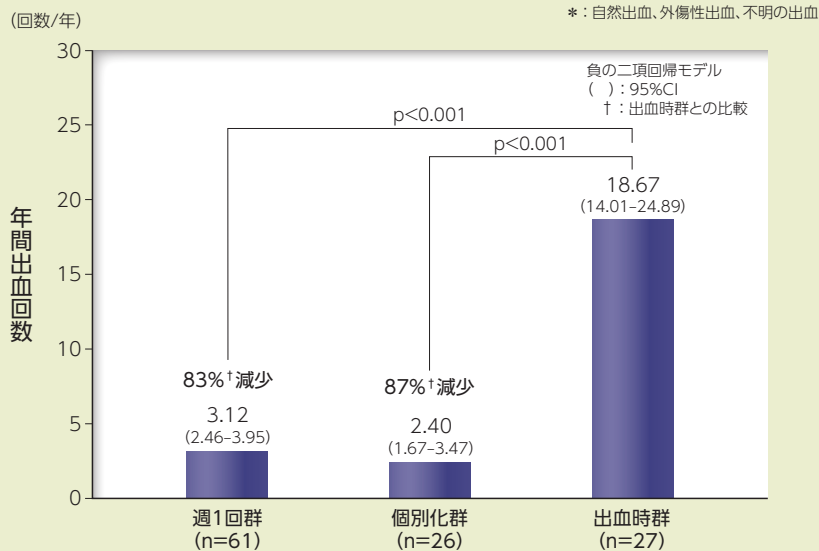
承認時評価資料

# 臨床成績

## ▶ 年間出血回数

オルプロリクスの週1回定期的な投与群では、出血時投与群に比べて年間出血回数が83%減少し、個別化した定期的な投与群では87%減少しました。

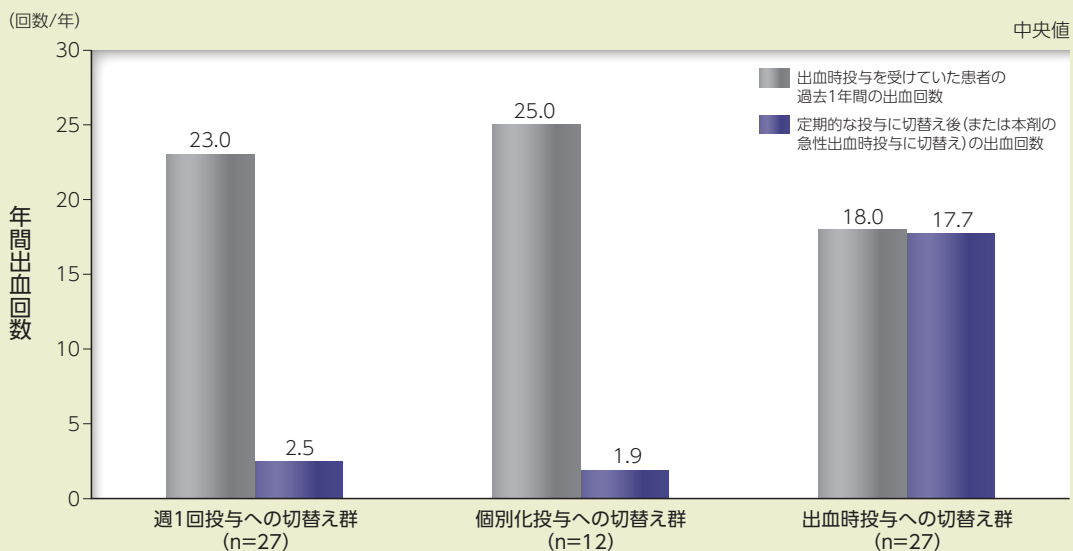
### 投与群別の年間出血\*回数(主要評価項目)



承認時評価資料

従来製剤の出血時投与からオルプロリクスの定期的な投与へ切替えたところ、年間出血回数は週1回定期的な投与群では23.0回から2.5回、個別化した定期的な投与群では25.0回から1.9回になりました。出血時投与群では従来製剤群18.0回、本剤群17.7回でした(いずれも中央値)。

### 出血時投与からの切替えによる年間出血回数(副次評価項目)



承認時評価資料

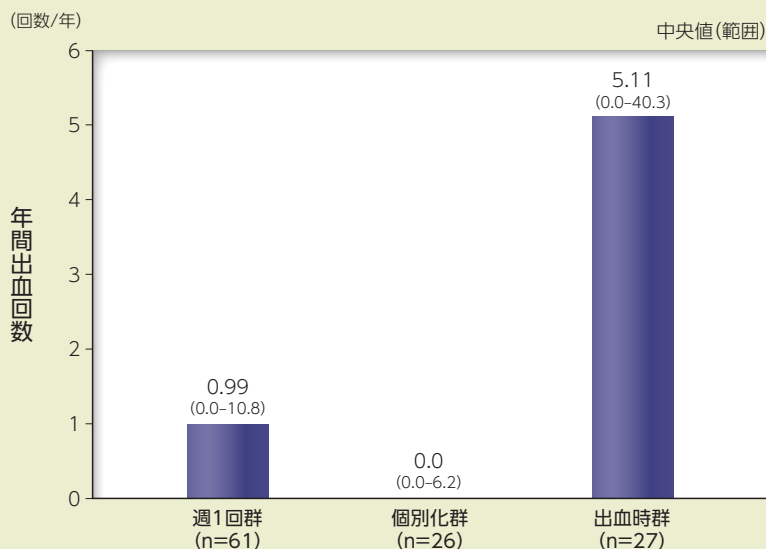
### 〈年間出血回数の算出法〉

$$\text{年間出血回数} = \frac{\text{有効性評価期間内に発現した出血回数}}{\text{有効性評価期間の総日数}} \times 365.25$$

## ▶ 関節内の自然出血回数

年間の関節内自然出血回数はオルプロリクスの週1回定期的な投与群では0.99回、個別化した定期的な投与群では0.0回でしたが、出血時投与群では5.11回みられました(いずれも中央値)。

### 関節内自然出血の年間出血回数(副次評価項目)

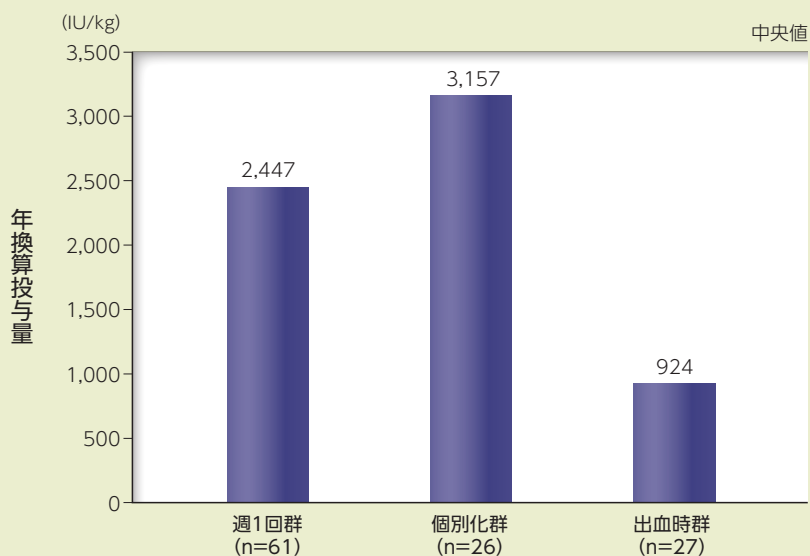


承認時評価資料

## ▶ 1例当たりの年換算投与量

患者1例当たりのオルプロリクスの年換算投与量の中央値は、週1回定期的な投与群では2,447IU/kg、個別化した定期的な投与群では3,157IU/kg、出血時投与群では924IU/kgでした。9ヵ月以上試験を継続した患者の最終6ヵ月間で使用した投与量に基づく年換算投与量の中央値はそれより少なく、それぞれ2,329、3,080及び759IU/kgでした。

### 1例当たりの年換算投与量(副次評価項目)



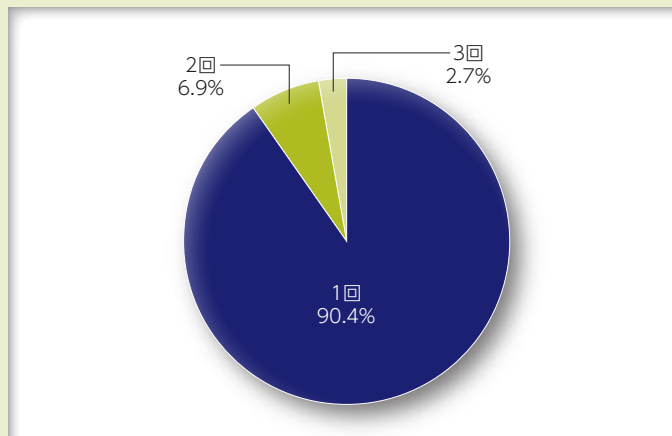
承認時評価資料

# 臨床成績

## ▶ 止血に要する投与回数

オルプロリクスを投与した定期的な投与群及び出血時投与群の全患者において、新規出血は636件に認められ、そのうち575件(90.4%)が1回の投与で止血可能でした。残り6.9%は2回、2.7%は3回の投与が必要でした(いずれも中央値)。

### 止血に要するオルプロリクスの投与回数(副次評価項目)



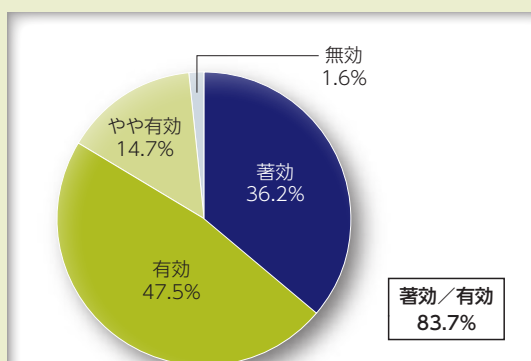
承認時評価資料

## ▶ 投与に対する患者及び医師の評価

オルプロリクスを投与した患者の初回投与時の評価(4段階評価; 著効、有効、やや有効、無効)は、著効と有効が83.7%、やや有効が14.7%、無効が1.6%でした。

医師による総合評価(4段階評価; 著効、有効、部分的に有効、無効)では、著効と有効が98.8%、部分的に有効が1.2%で、無効と判断された患者はみられませんでした。

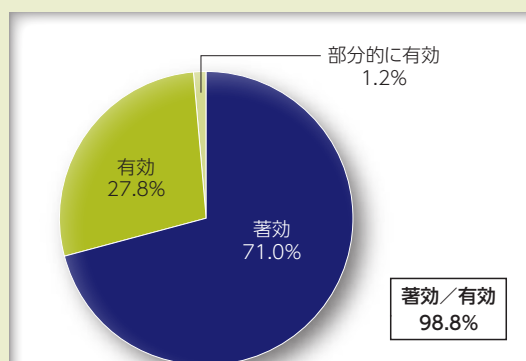
### 初回投与時の患者評価(副次評価項目)



**著効:** 投与後約8時間以内に、急速な痛みの消失及び/又は出血徴候の改善を認める。  
**有効:** 投与後約8時間以内に、明らかな痛みの消失及び/又は出血徴候の改善を認めるが、完全消失のためには24~48時間後に2回以上の投与を必要とする可能性がある。  
**やや有効:** 投与後約8時間以内に、ある程度の又はわずかな治療効果を認め、2回以上の投与が必要なもの。  
**無効:** 症状に改善がなかった。

承認時評価資料

### 医師による総合評価(副次評価項目)



**著効:** 出血に対する反応が、通常診療時の投与回数以下もしくは通常のオルプロリクス投与量以下で認められる、又は定期的な投与期間中における破綻性出血の頻度が通常診療時より低い。  
**有効:** 大部分の出血に対する反応が、通常診療時と同等の投与回数及び投与量で認められるが、一部は追加投与もしくは高用量投与が必要となる、又は破綻性出血の頻度がわずかに増加した。  
**部分的に有効:** ほとんどの出血で予測より頻回投与及び/又は高用量投与が必要となる、又は定期的な投与期間中の破綻性出血治療に頻回投与及び/又は高用量投与が必要となる。  
**無効:** 止血コントロールに度々失敗し、追加の薬剤投与が必要。

承認時評価資料

## ▶ 周術期における止血評価

12例の患者において14件の大手術\*が実施され、術後24時間時点の医師による止血効果を評価したところ(4段階評価; 著効、有効、やや有効、不良/無効)、すべての大手術において止血効果は著効又は有効と評価されました。またいずれの患者においても、血栓性合併症に関する臨床所見は認められませんでした。

### ■医師による周術期の止血評価(副次評価項目)

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

a: 3件の小手術で反応評価が得られなかった。

承認時評価資料

\*大手術: 術中に全身麻酔及び/又は呼吸補助を必要とする侵襲性の高い外科的処置(待機的手術又は緊急手術)等

## ▶ 本試験における副作用(臨床検査値の異常を含む)

国際共同第Ⅲ相臨床試験において、安全性評価対象例119例(日本人6例を含む)中10例(8.4%)に副作用が認められました。主な副作用は、頭痛2例(1.7%)及び口の錯感覚2例(1.7%)等でした。(承認時)

重篤な副作用として、閉塞性尿路疾患が1例(0.8%)に認められました。

投与中止に至った有害事象は医療機器関連感染及び交通事故(いずれも関連なし)でした。死亡例は報告されませんでした。

# 副作用

## ▶ 副作用(主要評価項目)

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Ⅲ相臨床試験において、安全性評価対象例119例(日本人6例を含む)中10例(8.4%)に副作用が認められました。主な副作用は、頭痛2例(1.7%)及び口の錯感覚2例(1.7%)等でした。(承認時)

重篤な副作用として、閉塞性尿路疾患が1例(0.8%)に認められました。

投与中止に至った有害事象は医療機器関連感染及び交通事故(いずれも関連なし)でした。死亡例は報告されませんでした。

また臨床検査値(血液学的検査及び血液生化学的検査)については、臨床的に意義を有する異常値は認められませんでした。

安全性評価対象例数	119例
副作用発現例数(%)	10例(8.4)

器官別大分類	副作用等の種類	副作用発現例数(%)
神経系障害	頭痛	2(1.7)
	浮動性めまい	1(0.8)
	味覚異常	1(0.8)
胃腸障害	口の錯感覚	2(1.7)
	呼気臭	1(0.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	1(0.8)
	注入部位疼痛	1(0.8)
心臓障害	動悸	1(0.8)
腎及び尿路障害	閉塞性尿路疾患	1(0.8)
血管障害	低血圧	1(0.8)

MedDRA ver. 15.0

承認時評価資料

## ▶ インヒビター発生率[日本人及び外国人データ](主要評価項目)

国際共同第Ⅲ相臨床試験及び海外第I/IIa相臨床試験において、治療歴のある患者\*におけるインヒビターの発生は認められませんでした。

\*遺伝子組換え又は血漿由来第Ⅸ因子製剤の実投与日数が100日以上

## ▶ 血漿中第Ⅸ因子活性

### ▶ 1. 単回投与時の血漿中薬物動態パラメータ(18歳以上の患者)[外国人データ]<sup>11)</sup>

血友病B患者にオルプロリクス 25、50、100IU/kgを単回投与したところ、最高血漿中第Ⅸ因子活性( $C_{max}$ )はそれぞれ20.4、 $47.5 \pm 12.9$ 、 $98.5 \pm 7.84$  IU/dLであり、 $AUC_{INF}$ はそれぞれ766、 $1,700 \pm 548$ 及び $4,020 \pm 986$  IU·h/dLでした。消失半減期( $t_{1/2\beta}$ )に用量依存性は認められず、それぞれ53.5、 $57.6 \pm 8.27$ 及び $56.5 \pm 14.1$ 時間でした。

#### ■第Ⅸ因子活性の薬物動態パラメータ

用量 (IU/kg)	n	$C_{max}$ (IU/dL)	$AUC_{INF}$ (IU·h/dL)	CL (mL/h/kg)	$V_{ss}$ (mL/kg)	MRT (h)	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	上昇値 [(IU/dL)/(IU/kg)]	Time 1% (日)	Time 3% (日)
25	1	20.4	766	3.56	271	76.2	0.612	53.5	0.771	7.34	3.81
50	5	$47.5 \pm 12.9$	$1,700 \pm 548$	$3.44 \pm 0.833$	$262 \pm 54.2$	$77.0 \pm 6.80$	$3.31 \pm 3.13$	$57.6 \pm 8.27$	$0.870 \pm 0.214$	$10.1 \pm 1.58$	$6.28 \pm 1.11$
100	5	$98.5 \pm 7.84$	$4,020 \pm 986$	$2.84 \pm 0.657$	$183 \pm 27.9$	$65.9 \pm 10.3$	$10.3 \pm 5.64$	$56.5 \pm 14.1$	$1.02 \pm 0.113$	$12.3 \pm 2.49$	$8.53 \pm 1.58$
平均値	11	NA	NA	$3.18 \pm 0.745$	$227 \pm 57.1$	$71.9 \pm 9.66$	NA	$56.7 \pm 10.4$	$0.930 \pm 0.179$	NA	NA

平均値±SD

NA=該当せず(パラメータは用量相関する)

承認時評価資料

対 象：18歳以上の先天性血友病B患者11例

方 法：オルプロリクス25、50、100IU/kgを静脈内に単回投与した。

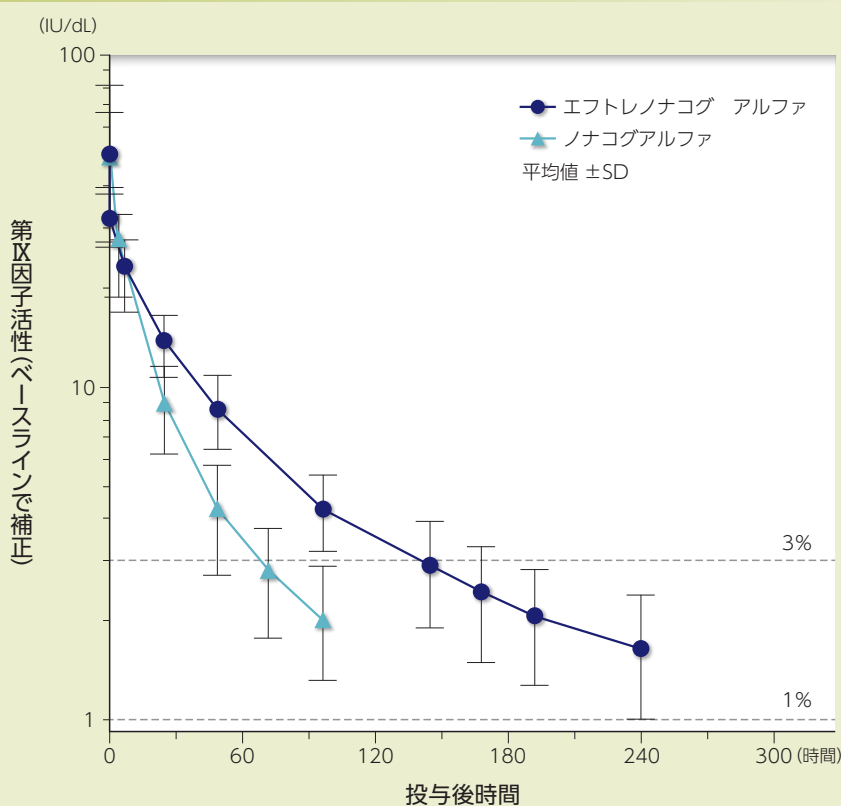
$C_{max}$ (最高血中濃度)、 $AUC$ (血漿中血液凝固第Ⅸ因子濃度-時間推移曲線下面積)、 $CL$ (クリアランス)、 $V_{ss}$ (定常状態分布容積)、 $MRT$ (平均滞留時間)、 $t_{1/2\alpha}$ (分布半減期)、 $t_{1/2\beta}$ (消失半減期)、Time 1%(FIX活性がベースラインの1%以上を維持した期間)

## ▶ 2. オルプロロクス及びノナコグアルファの薬物動態パラメータ (12歳以上の患者) [日本人及び外国人データ]<sup>10)、12)</sup>

血友病B患者にオルプロロクス及びノナコグアルファを各50IU/kgずつ単回投与したところ、第Ⅸ因子活性の $C_{max}$ は薬剤投与直後(投与開始10分後など)に認められ、 $t_{1/2\beta}$ はオルプロロクス82.1時間、ノナコグアルファ33.8時間で、オルプロロクスはノナコグアルファの2.43倍でした。平均滞留時間(MRT)はオルプロロクス98.6時間、ノナコグアルファ41.2時間、投与後に因子活性がベースライン+1IU/dLに低下するまでの予測時間(Time1%)はオルプロロクス11.2日、ノナコグアルファ5.1日でした。

また第Ⅸ因子活性上昇値はオルプロロクス0.92であり、ほぼ1IU/dL当たり1IU/kgの上昇が認められたことから、回収率に基づいた用量調整は不要であることが示されました。

### オルプロロクス及びノナコグアルファの第Ⅸ因子活性の推移



Copyright© 2013 Massachusetts Medical Society.  
All rights reserved. Translated with permission.

Powell JS.et al.: N Engl J Med. 2013; 369: 2313-2323.  
承認時評価資料

対象：12歳以上の先天性血友病B患者22例

方法：前治療から5日間の休薬後にノナコグアルファ50IU/kgを投与し、検体を10分、1、3、6、24、48、72及び96時間後に採取した。120時間(5日間)以上の休薬後に、次はオルプロロクス50IU/kgを投与して検体を採取し、第Ⅸ因子活性の経時的推移を比較した。

### ■オルプロリクス及びノナコグアルファの単回投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	オルプロリクス (n=22)	ノナコグアルファ (n=22)	ノナコグアルファに 対する本剤の比 (n=22)
C <sub>max</sub> (IU/dL)	40.81 (33.60, 49.58)	43.08 (36.69, 50.59)	0.95 (0.81, 1.11)
AUC/投与量 [(IU·h/dL) / (IU/kg)]	31.32 (27.88, 35.18)	15.77 (14.02, 17.74)	1.99 (1.82, 2.17)
t <sub>1/2α</sub> (h)	5.03 (3.20, 7.89)	2.41 (1.62, 3.59)	2.09 (1.18, 3.68)
t <sub>1/2β</sub> (h)	82.12 (71.39, 94.46)	33.77 (29.13, 39.15)	2.43 (2.02, 2.92)
CL (mL/h/kg)	3.19 (2.84, 3.59)	6.34 (5.64, 7.13)	0.50 (0.46, 0.55)
MRT (h)	98.60 (88.16, 110.29)	41.19 (35.98, 47.15)	2.39 (2.12, 2.71)
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	314.8 (277.8, 356.8)	261.1 (222.9, 305.9)	1.21 (1.06, 1.38)
上昇値 [(IU/dL) / (IU/kg)]	0.92 (0.77, 1.10)	0.95 (0.81, 1.10)	0.97 (0.84, 1.12)
Time1% (日)	11.22 (10.20, 12.35)	5.09 (4.58, 5.65)	2.21 (2.04, 2.39)

幾何平均値 (95% CI)

承認時評価資料

### ▶ 3. 日本人及び外国人患者における薬物動態パラメータ<sup>10)</sup>

同臨床試験において、日本人6例における本剤の薬物動態を評価したところ、日本人と外国人の薬物動態に明らかな違いは認められませんでした。

#### ■日本人及び外国人の単回投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	日本人 (n=6 <sup>a</sup> )	外国人 (n=20 <sup>b</sup> )
AUC/投与量 [(IU·h/dL) / (IU/kg)]	30.14 (23.55, 38.57)	32.25 (28.92, 35.98)
t <sub>1/2</sub> (h)	79.37 (59.39, 106.08)	77.98 (69.68, 87.26)
CL (mL/h/kg)	3.318 (2.592, 4.247)	3.100 (2.779, 3.458)
MRT (h)	83.46 (67.20, 103.66)	96.78 (86.48, 108.31)
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	276.9 (221.6, 346.1)	300.1 (270.7, 332.6)
上昇値 [(IU/dL) / (IU/kg)]	0.9216 (0.7509, 1.1311)	0.9351 (0.7704, 1.1350)

幾何平均値 (95% CI)

承認時評価資料

a 本剤及びノナコグアルファの薬物動態を検討した評価可能な日本人患者2例、本剤のみの薬物動態を検討した評価可能な日本人患者4例。

b 本剤及びノナコグアルファの薬物動態を検討した評価可能な外国人患者20例。

## ▶ 4. 単回投与時の血漿中第Ⅸ因子活性(小児患者)[外国人データ]<sup>10)、13)</sup>

12歳未満の血友病B患者にオルプロリクスを単回投与したところ、上昇値が6歳未満では0.59、6～12歳未満では0.72であり、12～18歳未満の0.85に比べて低いことが示されました。またクリアランス(CL)も6歳未満が4.37、6～12歳未満では3.51であり、12～18歳未満の3.39に比べ高い傾向が認められました。

### ■小児における反復投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	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)	12～18歳未満 (12～17歳)
	n=11	n=13	n=11
AUC/投与量 [(IU·h/dL)/(IU/kg)]	22.71 (20.32, 25.38)	28.53 (24.47, 33.27)	29.50 (25.13, 34.63)
t <sub>1/2</sub> (h)	66.49 (55.86, 79.14)	70.34 (60.95, 81.17)	82.22 (72.30, 93.50)
CL(mL/h/kg)	4.37 (3.90, 4.89)	3.51 (3.01, 4.09)	3.39 (2.89, 3.98)
MRT(h)	83.65 (71.76, 97.51)	82.46 (72.65, 93.60)	93.46 (81.77, 106.81)
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	365.1 (316.2, 421.6)	289.0 (236.7, 352.9)	316.8 (267.4, 375.5)
上昇値[(IU/dL)/(IU/kg)]	0.59 (0.52, 0.68)	0.72 (0.61, 0.84)	0.85 (0.68, 1.06)

幾何平均値(95% CI)

社内資料

対 象：先天性血友病Bの小児患者24例及び12～18歳未満の患者11例

方 法：下記の計算式に基づいてオルプロリクスの必要量を算出し、静脈内に投与した。投与直前及び投与後168時間(7日間)までに複数回検体を採取し、薬物動態を評価した。

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

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

### 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]

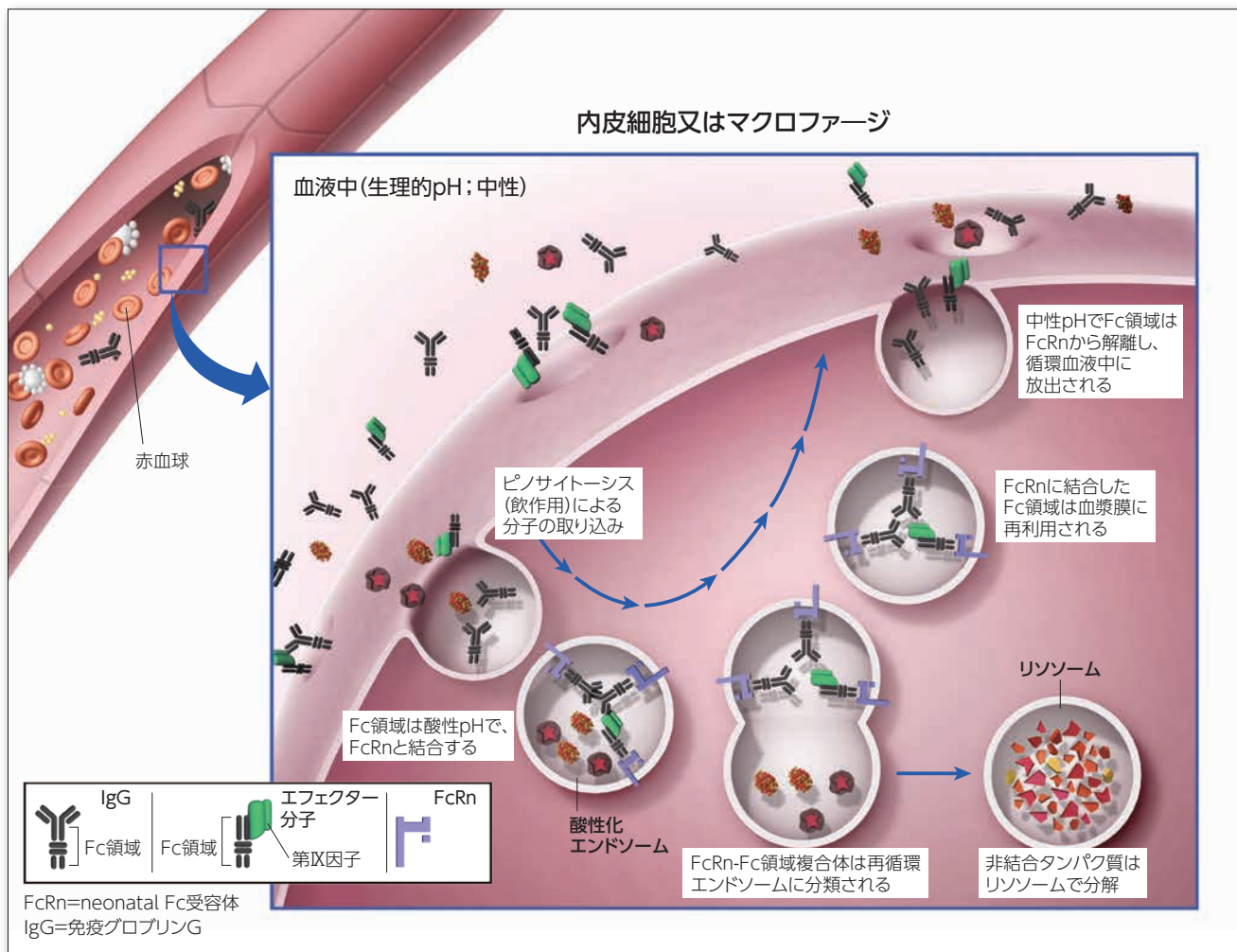
#### 9.7.2 新生児

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]

## 作用機序<sup>14)</sup>

第Ⅸ因子は、約55キロダルトンのビタミンK依存性セリンプロテアーゼで、血液凝固カスケードにおいて必須の血液因子です。第Ⅸ因子は通常、活性化第Ⅷ因子/組織因子複合体又は活性化第Ⅹ因子によって、活性化第Ⅸ因子に変換されます。活性化第Ⅸ因子は、リン脂質表面で活性化第Ⅷ因子と複合体を形成し、第Ⅹ因子を活性化第Ⅹ因子に変換し、その結果、最終的にプロトロンビンがトロンビンに変換され、フィブリン塊を形成します。オルプロリクスはこの血漿中の第Ⅸ因子活性を上昇させる補充療法として使用され、第Ⅸ因子欠乏を一時的に補正し、出血傾向を補正します。

オルプロリクスの有効成分は、長時間作用のヒト遺伝子組換えFc領域融合タンパク質であり、ヒト免疫グロブリンG1 (IgG1)のFc領域と融合したヒト血液凝固第Ⅸ因子で構成されています。neonatal Fc受容体 (FcRn)は、血漿中から細胞内に取り込まれた免疫グロブリンを再循環する役割をもち、またリソソームによるタンパク質分解から保護します。オルプロリクスは生体がもつ再循環系路を応用し、FcRnとFc領域が結合することにより消失半減期が延長します。



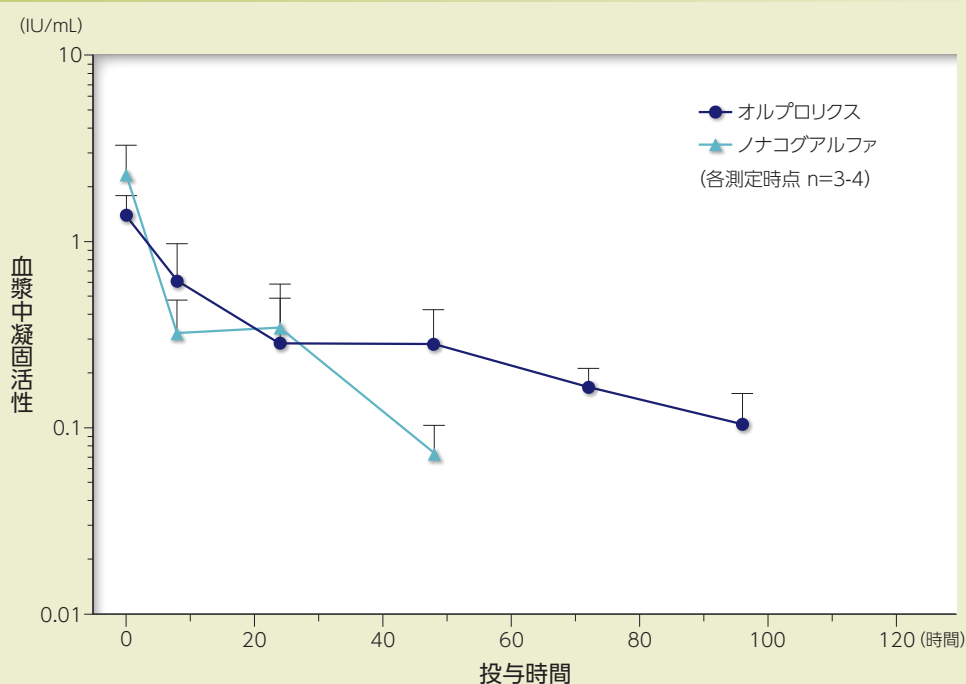
Roopenian DC, et al.: Nat Rev Immunol 2007; 7: 715-725.

## ▶ 非臨床試験

### ▶ 1. 血友病Bマウスを用いた凝固活性試験<sup>15)</sup>

血友病Bマウスにオルプロリクス219IU/kg又はノナコグアルファ200IU/kgを単回投与し、投与後の凝固活性を比較したところ、単回投与24時間後まではオルプロリクス及びノナコグアルファは同様の凝固活性を示しました。オルプロリクスは投与48時間後においても高い凝固活性を示し、また投与96時間後においても凝固活性は維持されていました。

血友病Bマウスにおけるオルプロリクス及びノナコグアルファ単回投与後の凝固活性(aPTT)

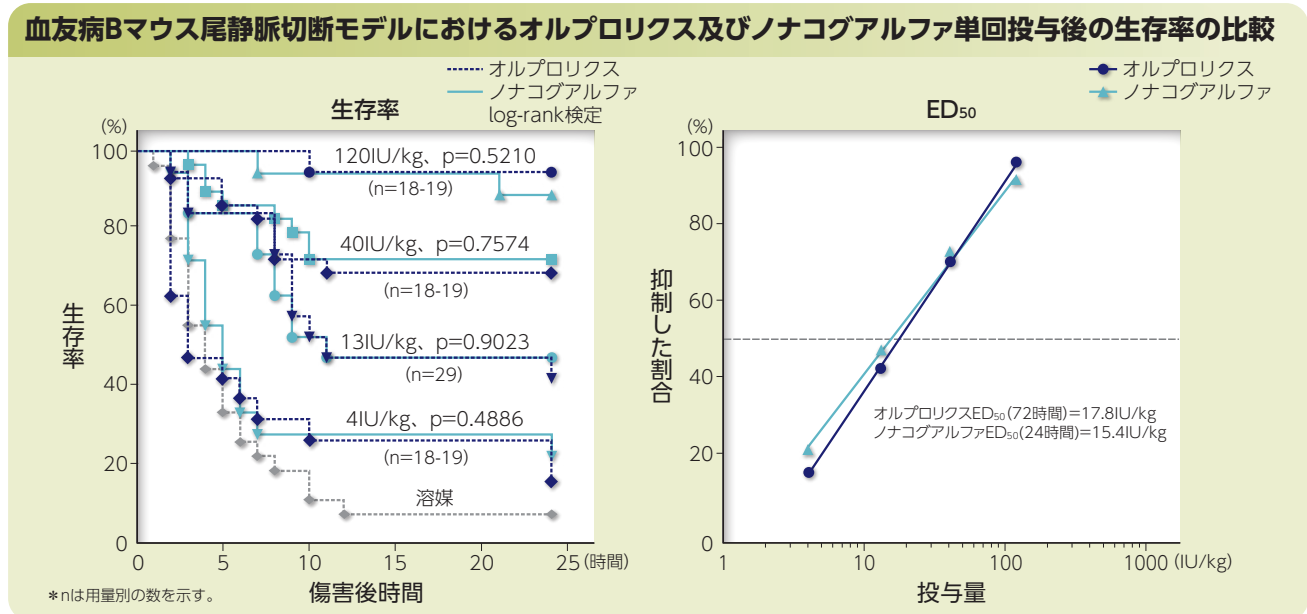


承認時評価資料

対象・方法：選択的遺伝子ターゲティングにより第Ⅸ因子を選択的に欠損させた重症血友病Bマウスにオルプロリクス又はノナコグアルファを単回投与し、aPTTにより凝固活性を測定した。

## ▶ 2. 尾静脈切断モデルに対する出血抑制効果<sup>16)</sup>

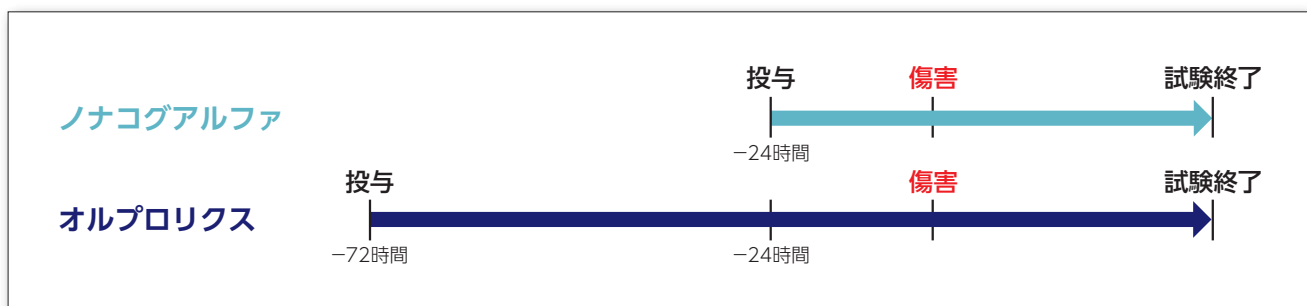
血友病Bマウスにオルプロリクス又はノナコグアルファを4用量(4、13、40、120IU/kg)投与し、尾静脈を切断して生存率を比較したところ、尾静脈切断72時間前に投与したオルプロリクスと24時間前に投与したノナコグアルファの全ての用量群で有意差はみられませんでした( $p > 0.05$ ; log-rank 検定)。また両製剤の50%有効用量( $ED_{50}$ )を算出したところ、尾静脈切断72時間前に投与したオルプロリクスは17.8IU/kg、24時間前投与のノナコグアルファは15.4IU/kgでした。



承認時評価資料

対象・方法：オルプロリクス及びノナコグアルファ4用量(4、13、40、120IU/kg)をそれぞれ尾静脈切断72及び24時間前の血友病Bマウスに単回投与し、生存率を比較した。

### 【試験方法】



# 安全性薬理試験及び毒性試験

## 安全性薬理試験

ICH S6 (R1)及びICH S7ガイドラインを勘案し、心血管系、呼吸器系又は中枢神経系に対するオルプロリクスの影響を検討するための独立した安全性薬理試験は実施していません。ただし、カニクイザルを用いた反復投与試験の評価の一部として、安全性薬理に関する項目(ECGなど)を測定しました。

臨床用量の10倍に相当する1,000IU/kgまでの投与量で実施したラット4週間反復投与毒性試験(4日に1回投与)並びにサルでの5週間及び27週間投与毒性試験(週1回投与)で忍容性は良好であり、中枢神経系及び呼吸器系への作用を示唆する一般症状の変化は認められませんでした。

## 毒性試験

### 1. 反復投与毒性試験(ラット、サル)

動物種	投与方法、期間	投与量(IU/kg)	主たる試験成績	無毒性量(IU/kg)
ラット	静脈内、 4週間	0、50、200、1,000	用量依存的に抗rFIXFc抗体産生を認めたが、全身性及び局所毒性所見は認められなかった	1,000
サル	静脈内、 5週間	0、50、200、1,000	用量依存的に抗rFIXFc抗体産生を認めたが、全身性及び局所毒性所見は認められなかった	1,000
サル	静脈内、 27週間	0、50、200、1,000	用量依存的に抗rFIXFc抗体産生を認めたが、全身性及び局所毒性所見は認められなかった	1,000

### 2. その他の特殊毒性試験(ウサギ)

#### ■局所刺激性試験

動物種(試験系)	投与方法	投与量(IU/kg)	主たる試験成績
ウサギ局所刺激試験	静脈内及び静脈周囲投与	凍結乾燥剤：右耳0 左耳198 凍結液剤：右耳0 左耳110	局所刺激性なし

#### ■血栓形成能試験

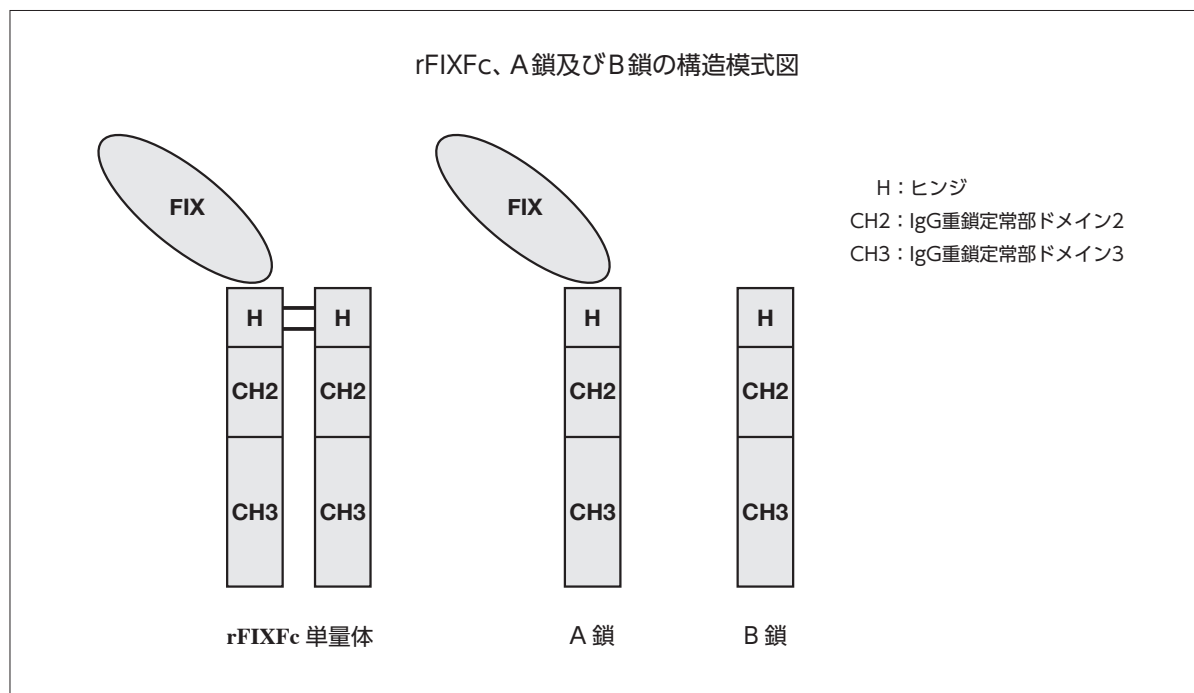
動物種(試験系)	投与(処置)方法、期間	投与量(mg/kg)又は処置濃度	試験結果
ウサギ	静脈内投与(凍結液剤)、 単回投与	50、200、987	生理食塩液及びノナコグアルファと比較して血栓形成能の亢進はなかった。
ウサギ	静脈内投与(凍結液剤)、 単回投与	50、200、1,000	生理食塩液及び溶媒と比較して血栓形成能の亢進はなかった。

# 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。



# 製剤学的事項／取扱い上の注意

## 製剤の安定性

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

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

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

※<sup>1</sup>：オルプロリクス®静注用250及び3000のみ実施

※<sup>2</sup>：加速試験を除く

※<sup>3</sup>：温度サイクリング試験を除く

※<sup>4</sup>：光安定性試験を除く

※<sup>5</sup>：光安定性試験(無包装)を除く

※<sup>6</sup>：光安定性試験(包装)を除く

※<sup>7</sup>：保存後安定性試験を除く

## 取扱い上の注意

外箱開封後は、遮光して保存すること。

規制区分：生物由来製品、処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

貯 法：2～8℃で保存

有効期間：主剤48箇月、添付溶解液60箇月

# 包装、関連情報

## 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]

## 関連情報

日本標準商品分類番号	: 876349
承認番号	: 250 国際単位 22600AMX00753000 500 国際単位 22600AMX00754000 1000 国際単位 22600AMX00755000 2000 国際単位 22600AMX00756000 3000 国際単位 22600AMX00757000 4000 国際単位 23000AMX00440000
承認年月	: 2014年7月 (250 国際単位、500 国際単位、1000 国際単位、2000 国際単位、3000 国際単位) 2018年3月 (4000 国際単位)
薬価基準収載年月	: 2014年9月 (500 国際単位、1000 国際単位、2000 国際単位、3000 国際単位) 2015年5月 (250 国際単位) 2018年5月 (4000 国際単位)
販売開始年月	: 2014年9月 (500 国際単位、1000 国際単位、2000 国際単位、3000 国際単位) 2015年7月 (250 国際単位) 2018年5月 (4000 国際単位)
再審査期間満了年月	: 8年(2022年7月満了)

## 製造販売業者の氏名又は名称及び住所

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

## 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

サノフィ

e-MR

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

# 主要文献

- 1) Skinner MW: Haemophilia 2012; 18 Suppl4: 1-12.
- 2) Report on the Annual Global Survey 2016 is published by the World Federation of Hemophilia. 2017
- 3) 「血液凝固異常症のQOLに関する研究」平成22年度調査報告書. 2011.
- 4) 「血液凝固異常症のQOLに関する研究」平成23年度調査報告書. 2012.
- 5) Roberts H, et al.: Hematol Oncol Clin North Am 1993; 7: 1269-1280.
- 6) Srivastava A, et al.: Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2013; 19: e1-47.
- 7) Hemophilia of Georgia.: Protocols for the treatment of hemophilia and von Willebrand disease. Haemophilia 2000; suppl1: 84-93.
- 8) Ewenstein BM, et al.: Blood, 1997; 89: 1115-1116.
- 9) Valentino LA, et al.: Venous access in the management of hemophilia. 2011.
- 10) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験
- 11) 社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱa相臨床試験
- 12) Powell JS, et al.: N Engl J Med. 2013; 369: 2313-2323.
- 13) 社内資料：海外第Ⅲ相(小児)：9HB02PED試験
- 14) Roopenian DC, et al.: Nat Rev Immunol 2007; 7: 715-725.
- 15) 社内資料：血漿の凝固活性(血友病Bマウス)
- 16) 社内資料：出血予防作用：尾静脈切断後の死亡及び再出血抑制作用を指標とした検討(血友病Bマウス)

製造販売：**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