オラデオカプセル150 mgに係る
医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、株式会社オーファンパシフィックに帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

株式会社オーファンパシフィック

（別紙様式 2）

オラデオカプセル 150mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	オラデオカプセル 150 mg	有効成分	ベロトラルスタット塩酸塩
製造販売業者	株式会社オーファンパシフィック	薬効分類	87449
提出年月日		令和 6 年 6 月 20 日	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
肝機能障害	3	該当なし	4	該当なし	4
QT 延長	4				
1.2. 有効性に関する検討事項					
該当なし					5 頁

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	6
副作用及び文献・学会情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	6
追加の医薬品安全性監視活動	6
一般使用成績調査	6
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
該当なし	7

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	8
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	8
追加のリスク最小化活動	8
患者向け資材の作成と提供	8

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

（別紙様式 1）

医薬品リスク管理計画書

会社名：　　株式会社オーファンパシフィック

品目の概要			
承認年月日	2021 年 1 月 22 日	薬効分類	87449
再審査期間	10 年	承認番号	30300AMX00031000
国際誕生日	2020 年 12 月 3 日		
販売名	オラデオカプセル 150 ㎎		
有効成分	ベロトラルスタット塩酸塩		
含量及び剤形	ベロトラルスタット塩酸塩 172.5mg（ベロトラルスタットとして 150 ㎎）を含有するカプセル剤		
用法及び用量	通常、成人及び 12 歳以上の小児には、ベロトラルスタットとして 150 ㎎（1 カプセル）を 1 日 1 回経口投与する。		
効能又は効果	遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制		
承認条件	1. 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. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。		
備考			

変更の履歴
前回提出日 2022 年 8 月 12 日
変更内容の概要： ・「4　追加のリスク最小化活動」で用いる「患者向け資材」の一部改訂（軽微な変更）
変更理由： ・販売提携会社が加わったため、社名を追記。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
肝機能障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の動物試験（サル 39 週間投与）にて肝細胞の肥大と可逆的な肝酵素上昇、（ラット）にて、酵素誘導は無かったものの肝外胆管異常増殖とリン脂質症が認められた。また、本剤の海外臨床試験の結果では肝酵素上昇（ALT 上昇、AST 上昇、GGT 上昇）、肝機能異常、血中ビリルビン上昇、肝酵素上昇、脂肪肝が認められた。（なお肝酵素上昇を伴ったビリルビン上昇は認められていない）。 3 つの長期間における臨床試験（204 試験、301 試験、302 試験）において、本剤 150 ㎎の被験者の 3.7%に、正常上限値の 3 倍を超える ALT 又は AST の上昇、2.4%に正常上限値の 5 倍を超える ALT 又は AST の上昇を認めた。また、直近までアンドロゲンが投与されていた被験者で正常上限値の 3 倍を超える ALT の上昇を認めたが、転帰はいずれも回復であった。 以上を踏まえ肝機能障害を重要な特定されたリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： （内容） ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する 1. 一般使用成績調査 （選択理由） 一般使用成績調査により、肝機能障害の発現状況をより詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （内容） ・通常のリスク最小化活動 1. 添付文書の「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起する。 2. 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 1. 患者向け資材の作成と提供 （選択理由） 医療関係者及び患者に対し、本剤投与における肝機能障害に関する情報を提供し、適正使用に関する理解を促すため。

QT 延長	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤は、非臨床の安全性薬理学試験で心臓に関わるイオンチャネルに影響を及ぼすことが示唆されている。 加えて本剤の海外第 I 相臨床用量依存試験にて QT 間隔を検討したところ、重篤ではなかったが用量依存的な QT 延長が認められた。また、QT 評価を目的とした Thorough QT/QTc 試験では、プラセボ補正した QTcF のベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）は、臨床用量の 150 mg では 3.4msec（90%信頼区間上限：6.8msec）で正常値である 10 msec 以内であったが、本剤高用量（450mg）投与時の暴露量は承認用量投与時の 4 倍に増加し、ΔΔQTcF は 21.9 msec（90%信頼区間上限：29.4 msec）と正常範囲を逸脱した。なお 3 つの長期間における臨床試験（204 試験、301 試験、302 試験）にて臨床的に重篤な QT 延長は認められていない。 以上を踏まえ、ベロトラルスタットは QT 延長のリスクを有すると考え、重要な特定されたリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： （内容） ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する 1. 一般使用成績調査 （選択理由） 一般使用成績調査により、QT 延長の発現状況をより詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （内容） ・通常のリスク最小化活動 1. 添付文書の「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11.1 重大な副作用」及び「17. 臨床成績」の項で注意喚起する。 2. 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 1. 患者向け資材の作成と提供 （選択理由） 医療関係者及び患者に対し、本剤投与における QT 延長に関する情報を提供し、適正使用に関する理解を促すため。
重要な潜在的リスク	
なし	
重要な不足情報	
なし	

1.2　有効性に関する検討事項

なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用及び文献・学会情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討
追加の医薬品安全性監視活動
一般使用成績調査
◆安全性検討事項 ・肝機能障害、QT 延長 ◆目的 ・遺伝性血管浮腫（HAE）の急性発作の発症を抑制する本剤の安全性及び有効性データを収集する。 ◆実施計画 ・登録期間：6 年間 ただし、80 例に到達する見込みとなった時点で、医薬品医療機器総合機構に相談し、患者登録のみの調査への移行の可否を判断する。なお、患者登録のみの調査への移行が可と判断された場合は、医療機関への調査票の新規記入依頼等は終了するが、患者の登録を継続し、必要に応じて調査票を回収して適切な情報が入手できる体制を維持する。 ・調査期間：8 年間 ・目標症例数：80 例 ・実施方法：全例調査方式 ・観察期間：1 年間 ・主な調査項目：安全性検討事項（肝機能障害、QT 延長）及び有効性に関する検討（急性発作の抑制） ◆実施計画の根拠 ・観察期間：本剤の国内第III相試験の計画に基づき設定した。 ・目標症例数：本剤の投与が想定される患者数を踏まえ、目標症例数は 80 例とした。なお、目標症例数を 80 例とした場合、重要な特定されたリスクに設定した肝機能障害（臨床試験での発現率：3.7%）が 95%の確率で少なくとも 1 例検出できる。 ◆節目となる予定の時期及びその根拠 ・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行う。 ・最終報告書作成時：最終報告書はデータ収集完了後に作成する。 ◆当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準 ・一般使用成績調査の結果に基づき、新たな安全性上の懸念やリスクが特定された場合には、追加の安全性監視活動やリスク最小化活動の要否を検討する。

3.　有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 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	
患者向け資材の作成と提供	
	【安全性検討事項】 肝機能障害、QT 延長 【目的】 本剤による副作用の早期検出につながる自覚症状や注意すべき点、及び本剤を急性発作の治療目的で使用しないことについて患者の理解を促すため。 【具体的な方法】 納入時に医薬情報担当者等が提供、説明し、医療機関等に資材の活用を依頼する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告提出時に副作用等の集積状況及び急性発作の治療を目的とした使用がなされていないかを確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用及び文献・学会情報等の収集・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				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から 6 ヵ月	終了	作成済み（令和 3 年 12 月提出）
一般使用成績調査	全例	安全性定期報告時 最終報告書作成時	実施中	調査終了時の安全性定期報告時
製造販売後臨床試験	登録された全症例	安全性定期報告時 最終報告書作成時	終了	最終報告書作成済み（令和 4 年 8 月提出）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
通常のリスク最小化活動の概要： 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		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から 6 ヵ月後	終了
患者向け資材の作成と提供	安全性定期報告提出時	実施中