

オルツビーオ静注用 250
オルツビーオ静注用 500
オルツビーオ静注用 1000
オルツビーオ静注用 2000
オルツビーオ静注用 3000
オルツビーオ静注用 4000
に係る
医薬品リスク管理計画書

サノフィ株式会社

**オルツビーオ静注用に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要**

販売名	オルツビーオ静注用 250、同 静注用500、同静注用1000、同 静注用2000、同静注用3000、 同静注用4000	有効成分	エフアネソクトコグ アルファ (遺伝子組換え)
製造販売業者	サノフィ株式会社	薬効分類	876349
提出年月日		2025 年 8 月 8 日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
インヒビターの発生	血栓塞栓症	該当なし
ショック・アナフィラキシー		
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓ 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
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
血液凝固第 VIII 因子欠乏患者を対象とした特定 使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓ 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
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

サノフィ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2023 年 9 月 25 日	薬効分類	876349
再審査期間	8 年	承認番号	30500AMX00262000
国際誕生日	2023 年 2 月 22 日		
販 売 名	オルツビーオ静注用 250、同静注用 500、同静注用 1000、同静注用 2000、同静注用 3000、同静注用 4000		
有 効 成 分	エファネソクトコグ アルファ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1 バイアル中にエファネソクトコグアルファ（遺伝子組換え）250 国際単位、同 500 国際単位、同 1000 国際単位、同 2000 国際単位、同 3000 国際単位、同 4000 国際単位を含有する用時溶解して用いる注射剤		
用法及び用量	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内に投与する。出血時又は周術期に投与する場合、通常、1 回体重 1kg 当たり 50 国際単位を投与する。なお、投与量は患者の状態に応じて適宜減量する。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 回投与する。		
効能又は効果	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制		
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		
備 考			

変更の履歴
前回提出日： <u>2025 年 2 月 28 日</u>
変更内容の概要： <u>「1. 1. 安全性検討事項」、ショック・アナフィラキシーを重要な潜在的リスクから重要な特定されたリスクへ変更</u>
変更理由： <u>市販後において症例が報告されたため</u>

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	
インヒビターの発生	
	重要な特定されたリスクとした理由： 第 VIII 因子に対するインヒビター（中和抗体）の発生は、第 VIII 因子補充療法の際に発生する可能性があることは周知の事実であり、治療歴のない重症血友病 A の患者の 25%～30%に起きる。⁽¹⁾治療歴のある患者ではインヒビターの発生はまれであり、その推定発生率は 1000 人年当たり 2 件であると報告されている。⁽²⁾第 VIII 因子に対するインヒビターの発生により、製剤を投与しても出血抑制効果が得られず、出血の頻度や重症度、若しくはその両方が 増す可能性がある。第 VIII 因子に対するインヒビターの発生は、承認申請時の臨床試験（データカットオフ：2023 年 1 月 17 日）においては認められていないが、市販後に報告されたことから、重要な特定されたリスクとした。 (1) Peyvandi F, Ettingshausen C. E, Goudemand J, Jimenez-Yuste V, Santagostino E, Makris M. New findings on inhibitor development: from registries to clinical studies. Haemophilia. 2017;23(1):4-13. (2) Hassan S, Cannavò A, Gouw SC, Rosendaal FR, van der Bom JG. Factor VIII products and inhibitor development in previously treated patients with severe or moderately severe hemophilia A: A systematic review. J Thromb Haemost. 2018;16(6):1055-68.
	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。 血液凝固第 VIII 因子欠乏患者を対象とした特定使用成績調査 【選択理由】 ● 通常の医薬品安全性監視活動により、当該事象の発現状況等について国内外での知見を収集するため。 ● 使用実態下でのインヒビターの発生状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。
	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として、電子添文の「重要な基本的注意」の項、「その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 本剤投与による当該事象の発現に関する情報を電子添文に記載し、医療従事者及び患者に対し、適正使用及び安全性情報に関する理解を促すため。

ショック・アナフィラキシー

重要な特定されたリスクとした理由：

ショック、及びアナフィラキシーはFVIII 定期補充療法の潜在的な合併症として確立されている⁽³⁾。本剤 の臨床開発プログラムでは認められていないが、市販後に報告されたことから、重要な特定されたリスクとした。

(3) Montalvao SAL, Tucunduva AC, Siqueira LH, Sambo ALA, Medina SS, Ozelo MC. Allergic reaction in a cohort of haemophilia A patients using plasma-derived factor VIII (FVIII) concentrate is rare and not necessarily triggered by FVIII. Haemophilia. 2015;21:e281-5.

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。

血液凝固第 VIII 因子欠乏患者を対象とした特定使用成績調査

【選択理由】

- 通常の医薬品安全性監視活動により、当該事象の発現状況等について国内外での知見を収集するため。
- 使用実態下でのショック・アナフィラキシーの発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。

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として、電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

本剤投与による当該事象の発現に関する情報を電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載し、医療従事者及び患者に対し、適正使用及び安全性情報に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
血栓塞栓症	
	重要な潜在的リスクとした理由： 血栓塞栓症は本剤の臨床開発プログラムでは3例の報告があるものの、いずれも血栓症発現に関連するリスク因子を有している。本剤の投与例数は現時点※では限られていること、また本剤の作用機序を踏まえ、製造販売後も本事象について注意深く監視していく必要があることから重要な潜在的リスクとした。 ※2022年6月30日現在
	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 of 医薬品安全性監視活動 追加 of 医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 血液凝固第VIII因子欠乏患者を対象とした特定使用成績調査 【選択理由】 ● 通常 of 医薬品安全性監視活動により、当該事象の発現状況等について国内外での知見を収集するため。 ● 使用実態下での血栓塞栓症の発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常 of リスク最小化活動 なし 【選択理由】 本剤を使用した場合の血栓塞栓症のリスクは確立されていないため、電子添文での注意喚起は行わないが、製造販売後の血栓塞栓症の発現状況に応じて、注意喚起の必要性を検討する。

重要な不足情報
該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

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、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・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	
血液凝固第 VIII 因子欠乏患者を対象とした特定使用成績調査	
	【安全性検討事項】 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 【目的】 血液凝固第 VIII 因子欠乏患者に対する本剤の使用実態下における安全性に関する情報から、以下の事項を把握することを目的として実施する。 (1) 医薬品の使用実態下におけるインヒビターの発生、ショック・アナフィラキシー、血栓塞栓症の副作用の発現状況の把握 (2) 安全性に影響をおよぼすと考えられる要因 【実施計画】 調査期間：販売開始から 5 年間（2028 年 11 月終了予定） 登録期間：販売開始から 3 年間（2026 年 11 月終了予定） 調査予定症例数：150 例（PUPs30 例を含む）（安全性解析対象として） 実施方法：本剤を投与された血液凝固第 VIII 因子欠乏患者を対象に実施する。 観察期間：本剤投与開始から 2 年間かつ 50EDs 以上 但し、登録症例の観察が不可となった場合、観察が不可となった時点までを観察期間とする。 【実施計画の根拠】 製造販売後の使用患者予測から、3 年間の登録期間で収集可能と考えられる例数に基づいて設定した。 インヒビターの発生 治療歴のない重症血友病 A 患者（PUPs）における FVIII に対するインヒビターの発現割合は、既存の薬剤による報告では 30%前後と報告されている。30 例収集することでインヒビターの発現割合を 30%と仮定すると、90%信頼区間として 16-46%の精度で確認できると考えられる。 ショック・アナフィラキシー、血栓塞栓症 ショック・アナフィラキシーは本剤の臨床開発プログラムでは認められておらず、血栓塞栓症は LTS16294 試験において安全性解析対象症例 176 例中、血栓症発現に関連するリスク因子を有している 3 例に認められた。150 例を収集することで、1.53%で発現する有害事象を 90%以上の確率で少なくとも 1 例観察できると考えられる。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告により定期的に報告を行い、最終報告書作成時に報告を行う。

	【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】 節目となる時期に，以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 ・現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否 ・新たな安全性検討事項の追加の要否 ・新たな安全性検討事項が生じた場合，本調査の計画内容の変更の要否及びリスク最小化策の策定の要否
--	---

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起
追加のリスク最小化活動
なし

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、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・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				
追加のリスク最小化活動の名称	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	-	販売開始 6 ヶ月後	終了	作成済み (2024 年 7 月提出)
血液凝固第 VIII 因子欠乏患者を対象とした特定使用成績調査	150 例（PUPs30 例）	安全性定期報告時 最終報告書作成時	実施中	最終報告書作成時 (2029 年 11 月予定)

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる注意喚起・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 6 ヶ月後	終了