

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  
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についての責任はサノフィ株式会社にあり  
ます。当該情報を適正使用以外の営利目的で利用することはできません。

サノフィ株式会社

オルプロリクス（オルプロリクス静注用 250/500/1000/2000/3000/4000）に係る  
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	オルプロリクス静注用 250/500/1000/2000/3000/4000	有効成分	エフトレノナコグ 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	634
提出年月		平成31年4月	

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
<a href="#">中和抗体（インヒビター）の発生</a>	3	<a href="#">血栓塞栓症</a>	4	該当なし	4
<a href="#">ショック、アナフィラキシー</a>	3				
1.2. 有効性に関する検討事項					
該当なし		4頁			頁

↓上記に基づく安全性監視のための活動

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁	4. リスク最小化計画の概要		頁
通常の医薬品安全性監視活動		5	通常のリスク最小化活動		8
<a href="#">国内外の副作用、文献・学会情報及び外国措置報告の評価及び報告</a>		5	<a href="#">添付文書の作成及び改訂</a>		8
追加の医薬品安全性監視活動			<a href="#">患者向医薬品ガイドの作成及び改訂</a>		8
<a href="#">使用成績調査</a>		5	追加のリスク最小化活動		
<a href="#">製造販売後臨床試験</a>		6	<a href="#">該当なし</a>		8
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁			
<a href="#">該当なし</a>		7			

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

# 医薬品リスク管理計画書

平成 31 年 4 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号  
 氏名：サノフィ株式会社  
 代表取締役社長  
 ジャック・ナトン

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	① 2014 年 7 月 4 日 ② 2018 年 3 月 15 日	薬効分類	634
再審査期間	① 2014 年 7 月 4 日 ～2022 年 7 月 3 日 ② 2018 年 3 月 15 日 ～2022 年 7 月 3 日	承認番号	① オルプロリクス静注用 250 : 22600AMX00753000 オルプロリクス静注用 500 : 22600AMX00754000 オルプロリクス静注用 1000 : 22600AMX00755000 オルプロリクス静注用 2000 : 22600AMX00756000 オルプロリクス静注用 3000 : 22600AMX00757000 ② オルプロリクス静注用 4000 : 23000AMX00440000
国際誕生日	2014 年 3 月 20 日		
販売名	オルプロリクス静注用 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	エフトレノナコグ アルファ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1 バイアル中にエフトレノナコグ 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、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。		
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		
承認条件	該当なし		
備考			

変更の履歴

前回提出日  
平成 30 年 10 月 25 日

変更内容の概要：

- ① 製造販売業者名を変更

変更理由：

- ① 承継のため。

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	
中和抗体（インヒビター）の発生	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 中和抗体（インヒビター）の発生は血友病B患者の最大5%で発現し、投与開始から1～3年又は実投与日数（ED）50日以内で発現する傾向があると推定される[1、2、3、4]。海外の臨床試験および市販後においてFIXインヒビターの発生が認められており、本剤の投与においてインヒビターが発生する恐れがあるため。</p>
	<p>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. 使用成績調査 【選択理由】 日常的に臨床使用した場合の本剤のインヒビター発現率に関する情報を収集するため。また、インヒビターが発現した場合、発現に関連したと思われるリスク因子を調査するため。</p>
	<p>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、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起する 【選択理由】 医療関係者へのインヒビター発現に関する情報提供を確実に実施し、本剤の適切な使用についての理解を促すため。</p>
ショック、アナフィラキシー	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： <u>国内外の市販後において重篤なアナフィラキシーの発現が認められているため。</u>血友病B患者を対象とする臨床試験において、本剤の投与を受けた163例中4例（2.45%）で中等度又は重度のアレルギー反応が認められた[5]。海外で実施中の過去に治療歴のない血友病B患者を対象とする本剤の臨床試験において、重篤なアレルギー反応が報告されている。</p>
	<p>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. 使用成績調査 【選択理由】 日常的に臨床使用した場合の本剤に対するショック、アナフィラキシーの発現率及び特徴に関する情報を収集するため。また、ショック、アナフィラキシーが発現した場合、それに関連するリスク因子を調査するため。</p>
	<p>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、添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「<u>重大な副作用</u>」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療関係者へのショック、アナフィラキシーの発現に関する情報提供を確実に実施し、本剤の適切な使用についての理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク	
血栓塞栓症	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：  血栓塞栓症の発現は本剤の臨床試験では認められていないが、本剤の薬理作用として発現する可能性が否定できないため。また、他の血液凝固第 IX 因子製剤においても注意喚起されている副作用であるため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>2. 使用成績調査</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>日常的に本剤を臨床使用した場合の血栓塞栓症やその関連事象の発現率及びリスク因子に関する情報を収集するため。また、血栓塞栓症に関連する事象が発現した場合、心血管系合併症等のリスク因子の有無を含む発現に関連するリスク因子を調査するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」、「重大な副作用（類薬）」、「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者への血栓塞栓症の発現に関する情報提供を確実に実施し、本剤の適切な使用についての理解を促すため。</p>
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

参考文献の一覧：

1. CDC. Summary Report of UDC Activity National Patient Demographics (Hemophilia) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2011. Available from: [https://www2a.cdc.gov/ncbddd/htcweb/UDC\\_Report/UDC\\_view1.asp?para1=NATION&para2=DEMOH&para3=&ScreenWidth=1680&ScreenHeight=1050](https://www2a.cdc.gov/ncbddd/htcweb/UDC_Report/UDC_view1.asp?para1=NATION&para2=DEMOH&para3=&ScreenWidth=1680&ScreenHeight=1050).
2. Chitlur M, Warriar I, Rajpurkar M, et al. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). Haemophilia. 2009;15(5):1027-31.
3. Darby SC, Keeling DM, Spooner RJ, et al. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99. J Thromb Haemost. 2004;2(7):1047-54.
4. DiMichele D. Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. Br J Haematol. 2007;138(3):305-15.
5. Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, et al. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. Haemophilia. 2011;17(3):494-9.

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の概要： 国内外の副作用、文献・学会情報及び外国措置報告の評価及び報告を行う。	
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 中和抗体（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</p> <p><b>【目的】</b> 日常診療（長期使用を含む）における本剤の安全性及び有効性について確認し、特定使用成績調査又は製造販売後臨床試験の実施の必要があるか検討する。</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 実施期間：販売開始から5年間 登録期間：販売開始から3年間 観察期間：各患者2年間</li> <li>・ 目標症例数: 100例（ただし登録期間中は症例登録を継続する）</li> <li>・ 対象患者：本調査の実施を受託した医療機関において販売開始日以降に本剤の投与を受けたすべての血液凝固第IX因子欠乏患者</li> <li>・ 実施方法：中央登録方式</li> <li>・ 調査項目             <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 患者背景（重症度、血液凝固第IX因子インヒビターの有無、既往歴・合併症等）</li> <li>(2) 本剤の投与状況（手術時投与の場合は手術に関する情報も含む）</li> <li>(3) 併用薬・併用療法</li> <li>(4) 手術情報</li> <li>(5) 臨床検査（血液凝固第IX因子レベルのモニタリング、血液凝固第IX因子インヒビターの発生も含む）</li> <li>(6) 有害事象（ショック、アナフィラキシー、血栓塞栓症を含む）</li> <li>(7) 有効性</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 周術期における本剤の投与を受けた患者、心血管系イベントの既往歴がある患者、過去に第IX凝固因子製剤を受けたことのない患者等も含め、実地診療における包括的な安全性情報を収集し、本剤の日本人に対する安全性プロファイルの評価を行う。</li> <li>・ 販売後3年間で約130例の使用が見込まれる。中止・脱落例等を考慮すると、3年の登録期間で目標症例数の収集が可能と考えられる。</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 安全性定期報告作成時</li> <li>・ 安全性情報について包括的な検討を行う</li> <li>・ 中間解析時、最終報告書作成時</li> <li>・ 目標症例数である100例の情報が集積された時点で、臨床試験結果との比較も含めた中間解析を行い、更なる調査票回収の必要性について検討する。</li> </ul> <p><b>【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開始の決定基準】</b></p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めたRMPの見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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について検討を行う。</li> <li>・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否（調査の継続・追加調査の実施等）について検討を行う。</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。</li> </ul>
製造販売後臨床試験	
	<p><b>【目的】</b> 本剤を長期投与した際の安全性、忍容性及び有効性を評価する。</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>試験デザイン：本治験は、B-LONG 試験（998HB102）、小児試験（9HB02PED）又は本剤の他の試験を完了した治療歴のある血友病B患者を対象に本剤の静脈内（IV）投与を評価する多施設共同非盲検長期試験である。治験薬は、定期補充療法又は出血時の補充療法として投与する。</li> <li>試験対象集団：本剤の承認時まで本治験を継続している被験者</li> <li>観察期間：本剤の承認後、本試験実施施設において本剤の実地使用が可能になるまで</li> </ul> <p><b>【評価項目】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>インヒビターの発現頻度</li> <li>被験者1例当たりの出血エピソード（自然出血及び外傷性出血）の年間回数</li> <li>被験者1例当たりの自然関節出血エピソードの年間回数</li> <li>有害事象（AE）及び重篤な有害事象（SAE）の発現率</li> </ul> <p><b>【実施計画の根拠】</b> 血友病 B 患者の出血エピソードに対する定期補充療法及び出血時の補充療法としての本剤の長期安全性を評価するとともに、B-LONG 主要試験（998HB102）及び小児試験（9HB02PED）の被験者に本剤の使用を継続させること。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>最終報告書作成時</li> </ul> <p><b>【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開始の決定基準】</b> 節目となる時期に、以下の内容を含めたRMPの見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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について検討を行う。</li> <li>新たな安全性検討事項の有無も含めて、新たな安全性監視活動の実施要否について検討を行う。</li> <li>新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。</li> </ul>



3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし	
	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
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書の作成及び改訂 患者向医薬品ガイドの作成及び改訂
追加のリスク最小化活動
該当せず

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 of 医薬品安全性監視活動				
自発報告により得られた有害事象発現症例の評価、文献及び学会情報の評価、外国における措置報告の評価、臨床試験及び市販後調査の評価				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
製造販売後臨床試験	該当せず	最終報告書作成時	終了	最終報告書作成時
市販直後調査	該当せず	販売開始から 6 ヶ月後	終了	2015 年 4 月報告済み
使用成績調査	100 症例	安全性定期報告時 及び調査終了時	実施中	調査開始から 6 年以内

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 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
該当せず	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常 of リスク最小化活動		
添付文書による情報提供 患者向医薬品ガイド		
追加 of リスク最小化活動		
追加 of リスク最小化活動 of 名称	節目となる 予定 of 時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始後 6 ヶ月	終了