

再審査報告書

令和5年5月2日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① オルプロリクス静注用 250 ② オルプロリクス静注用 500 ③ オルプロリクス静注用 1000 ④ オルプロリクス静注用 2000 ⑤ オルプロリクス静注用 3000 ⑥ オルプロリクス静注用 4000
有 効 成 分 名	エフトレノナコグ アルファ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	サノフィ株式会社*
承 認 の 効 能 ・ 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 の 用 法 ・ 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。
承 認 年 月 日	①～⑤平成26年7月4日 ⑥ 平成30年3月15日
再 審 査 期 間	①～⑤8年 ⑥ 平成30年3月15日～令和4年7月3日
承 認 条 件	なし
備 考	*: 令和元年5月1日付でバイオベラティブ・ジャパン株式会社からサノフィ株式会社に承継された。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

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（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に「中和抗体（インヒビター）の発生」及び「ショック、アナフィラキシー」が重要な潜在的リスクから重要な特定されたリスクに変更された。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> <li>中和抗体（インヒビター）の発生</li> <li>ショック、アナフィラキシー</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>血栓塞栓症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤の長期日常使用実態下における安全性及び有効性を把握することを目的とする。
安全性検討事項	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
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	中央登録方式
対象患者	本調査の実施を受託した医療機関において発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
実施期間	平成 26 年 9 月～令和元年 9 月
目標症例数	100 例
観察期間	2 年間
実施施設数	85 施設
収集症例数	189 症例
安全性解析対象症例数	183 症例
有効性解析対象症例数	175 症例*
備考	*：安全性解析対象症例より 8 例（有効性評価不能 7 例、投与期間不明 2 例、適応外使用 1 例（重複含む））が除外された。

## 3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

### 4.1. 安全性検討事項

使用成績調査(以下、「本調査」)の安全性解析対象 183 例における副作用発現割合は 6.6%(12/183 例)であった。2 例以上発現した副作用は、上咽頭炎、関節痛及び出血性関節症であり、発現割合は各 1.1%(2/183 例)であった。本調査の副作用発現割合は、承認時の国内試験における副作用発現割合 0%(0/6 例)より高かったものの、重篤な副作用の出血性関節症 1 例の転帰は回復しており、当該 1 例以外は非重篤な副作用で新たな懸念事項は認められず、今後も引き続き情報の収集に努めることとした。なお、本調査における安全性検討事項の結果は表 4 のとおりであり、発現はなかった。

表 4 長期特定使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	183	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)
重要な特定されたリスク		
中和抗体 (インヒビター) の発生*1	0	0
ショック、アナフィラキシー*2	0	0
重要な潜在的リスク		
血栓塞栓症*3	0	0

MedDRA/J Version (22.1)

下記リスクの定義において、MedDRA の標準検索式を SMQ、基本語を PT とする。

- \*1: PT の第 IX 因子抑制、抑制抗体、抑制抗体陽性、中和抗体、中和抗体陽性、抗第 IX 因子抗体増加及び抗第 IX 因子抗体陽性
- \*2: 過敏症 (SMQ) (狭域)、アナフィラキシー反応 (SMQ) (狭域)、アナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック状態 (SMQ) (狭域)
- \*3: 塞栓および血栓 (SMQ)、動脈の塞栓および血栓 (SMQ)、血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓 (SMQ)、静脈の塞栓および血栓 (SMQ)

### 4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) に報告した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 59 例 104 件であり、主な副作用 (MedDRA 基本語別で総数 2 例以上) は表 5 のとおりであった。なお、感染症<sup>1)</sup> 報告はなかった。出血及び出血性関節炎の副作用については、血友病 B (先天性血液凝固第 IX 因子欠乏症) の基礎疾患の影響が考えられる。その他の副作用についても本剤との因果関係を明確に示唆する症例の集積はないこと等から、現時点で新たな安全対策は必要ないと判断した。

1) 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 68 条の 10 第 1 項に基づき本品目の使用によるものと疑われるものとして報告された感染症

表5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	59	104	33	52	30	52
感染症および寄生虫症	5	15	2	5	3	10
上咽頭炎	2	6	0	0	2	6
血液およびリンパ系障害	4	4	3	3	1	1
貧血	3	3	2	2	1	1
代謝および栄養障害	3	4	1	2	2	2
低アルブミン血症	2	2	1	1	1	1
血管障害	14	14	10	10	4	4
出血	13	13	9	9	4	4
胃腸障害	7	12	5	8	3	4
胃腸出血	3	3	2	2	1	1
皮膚および皮下組織障害	5	5	1	1	4	4
皮下出血	2	2	1	1	1	1
筋骨格系および結合組織障害	15	18	10	11	6	7
関節痛	2	2	0	0	2	2
出血性関節症	10	11	8	9	2	2
関節腫脹	2	2	0	0	2	2
腎および尿路障害	5	8	3	5	3	3
ネフローゼ症候群	2	2	2	2	0	0
蛋白尿	4	4	1	1	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	4	5	1	2	3	3
全身性浮腫	2	2	1	1	1	1
臨床検査	2	2	1	1	1	1
体重増加	2	2	1	1	1	1
傷害、中毒および処置合併症	8	9	0	0	8	9
挫傷	2	2	0	0	2	2

MedDRA/J version (25.0)

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

本調査の有効性の評価<sup>2)</sup>は、著効及び有効を「有効」、やや有効及び無効を「無効」と分類し、有効率を算出した。

有効性解析対象症例 175 例について、少なくとも 1 度定期補充療法が選択された定期補充療法 158 例、出血時に補充療法を受けた出血時補充療法 55 例、運動前における補充等の予備的補充療法 23 例に分けて有効性を評価した。なお、各療法の評価集団は他の療法の重複例を含む。

定期補充療法 158 例において、6、12、18 及び 24 カ月の時点で有効性を評価し、有効率は表 6

2) 著効：十分満足できる効果；同様の出血又は処置において、他の血液凝固第 IX 因子製剤で得られるもっともよい効果と同等でかつ同程度に迅速な改善が得られた。

有効：満足できる効果；同様の出血又は処置において、他の血液凝固第 IX 因子製剤でよくみられる効果と同等でかつ同程度に迅速な改善が得られた。

やや有効：満足できるとはいえない効果；同様の出血又は処置において、他の血液凝固第 IX 因子製剤でよくみられる効果より劣る。

無効：全く改善しない；出血の原因となる他の因子がない状態で、日常的に止血管理が困難であった。

のとおりであり、初回投与～6 カ月後が 95.5% (170/178 レジメン)、初回投与後 7～12 カ月が 98.4% (179/182 レジメン)、初回投与後 13～18 カ月が 98.2% (164/167 レジメン)、初回投与後 19～24 カ月が 97.5% (157/161 レジメン) であった。出血時補充療法が選択された 55 例における有効率は 95.3% (245/257 エピソード)、予備的補充療法 23 例における有効率は表 7 のとおりであり、100% (59/59 エピソード) であった。承認時までの臨床試験における日本人症例は、すべて定期補充療法実施中の患者であり、出血時補充における有効率は 87.5% (21/24 エピソード) であった。本調査のすべての療法における有効率は承認時までの臨床試験の有効率と大きな差異はなかった。

表 6 定期補充療法における有効性

初回投与からの時期	レジメン数	著効 (%)	有効 (%)	やや有効 (%)	無効 (%)	有効レジメン (有効率)
～6 カ月後	178	106 (59.6)	64 (36.0)	8 (4.5)	0	170 (95.5)
7～12 カ月	182	111 (61.0)	68 (37.4)	3 (1.6)	0	179 (98.4)
13～18 カ月	167	107 (64.1)	57 (34.1)	3 (1.8)	0	164 (98.2)
19～24 カ月	161	90 (55.9)	67 (41.6)	4 (2.5)	0	157 (97.5)

表 7 出血時補充療法及び予備的補充療法における有効性

療法	エピソード数	著効 (%)	有効 (%)	やや有効 (%)	無効 (%)	有効エピソード (有効率)
出血時補充療法	257	108 (42.0)	137 (53.3)	12 (4.7)	0	245 (95.3)
予備的補充療法	59	27 (45.8)	32 (54.2)	0	0	59 (100)

## 6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

また、再審査期間中に、機構に報告した外国措置報告及び研究報告はなかった。

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、本剤の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上