

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
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利並びに記載内容及びマスキング箇所の責任は、サノフィ株式会社にあります。当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

サノフィ株式会社

目次

1. 資料概要	4
1.1. 再審査申請品目の概要	4
1.2. 承認時の状況	5
1.2.1. 作用機序及び薬効薬理	5
1.2.2. 薬物動態	5
1.2.3. 臨床試験成績の概要	6
1.2.3.1. 臨床試験の概要	6
1.2.3.2. SYN-FIXFc-07-001：海外第1/2a相単回投与試験	6
1.2.3.3. 998HB102：日本人データを含む国内第Ⅲ相試験反復投与試験	7
1.2.4. 承認条件	8
1.3. 承認から再審査申請に至るまでの経緯	9
1.3.1. 承認事項の一部変更、剤型追加の経緯	9
1.3.1.1. 承認事項の一部変更	9
1.3.1.2. 再審査期間の延長	9
1.3.1.3. 剤形追加	9
1.3.2. 使用上の注意の改訂の経緯	9
1.3.3. 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯	9
1.3.3.1. 追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要	10
1.3.3.2. 追加のリスク最小化計画の概要	10
1.3.4. 国内における使用状況	10
1.3.4.1. 出荷数量および出荷金額（薬価換算）推移	10
1.3.5. 外国における承認、販売状況	11
1.4. 安全性に関する検討	12
1.4.1. 副作用・感染症発現状況	12
1.4.1.1. 「使用上の注意」から予測できない副作用	12
1.4.1.2. 重篤な副作用	12
1.4.1.3. 「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用	12
1.4.1.4. 転帰「死亡」の症例	13
1.4.1.5. 「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用	14
1.4.1.6. 医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項に該当する副作用等の集積状況	14
1.4.1.7. その他集積数の多い未知の副作用等の集積状況	14
1.4.1.7.1. 出血	14
1.4.1.7.2. 出血性関節症	15
1.4.1.7.3. 上咽頭炎	15
1.4.1.8. 妊娠時の薬物曝露	16
1.4.1.9. 副作用・感染症報告のまとめ	16
1.4.2. 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果	17
1.4.2.1. 使用成績調査	17
1.4.2.1.1. 調査の概要	17
1.4.2.1.2. 調査の結果	17
1.4.2.1.2.1. 副作用発現状況	17
1.4.2.1.2.2. 安全性に影響を与えられとされる患者背景因子	17
1.4.2.1.2.3. 安全性検討事項	17
1.4.2.1.2.4. 手術時の使用における安全性	18
1.4.2.2. 製造販売後臨床試験	18
1.4.3. 安全性に関する措置	18
1.4.4. 安全性に関する研究報告	18
1.4.5. 特定の背景を有する患者への投与に関する情報	18
1.4.5.1. 小児（15歳未満）	18
1.4.5.2. 高齢者（65歳以上）	19
1.4.5.3. 妊産婦	19

1. 4. 5. 4. 腎機能障害を有する患者	19
1. 4. 5. 5. 肝機能障害を有する患者	19
1. 4. 6. 追加のリスク最小化計画の実施結果	19
1. 4. 7. その他の安全性に関する事項	19
1. 4. 7. 1 国内不具合症例報告	19
1. 4. 7. 2 過量投与及びその処置、薬物乱用	19
1. 4. 8. 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察	19
1. 5. 有効性に関する検討	21
1. 5. 1. 有効性に関する調査・試験の実施結果	21
1. 5. 1. 1. 結果の概要	21
1. 5. 1. 1. 1. 使用成績調査	21
1. 5. 1. 1. 1. 1. 有効性及び有効率の定義	21
1. 5. 1. 1. 1. 2. 定期補充療法における有効性評価	21
1. 5. 1. 1. 1. 2. 1. 各期間における投与頻度及び平均投与量における有効性評価	21
1. 5. 1. 1. 1. 3. 出血時補充療法または予備的補充療法における有効性評価	21
1. 5. 1. 1. 1. 4. 出血回数の発現推移	22
1. 5. 1. 1. 1. 5. 臨床試験において投与を受けている患者	22
1. 5. 2. 有効性に関する措置	22
1. 5. 3. 有効性に関する研究報告	22
1. 5. 4. その他の有効性に関する事項	22
1. 5. 5. 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察	22
1. 6. 総合評価	24
1. 6. 1. 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否	24
1. 6. 2. 承認条件の見直しの要否	24
1. 6. 3. 添付文書等記載事項の改訂の要否	24
1. 6. 4. 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否	24
1. 7. 引用文献の一覧	25
2. 別紙様式	26

1. 資料概要

1.1. 再審査申請品目の概要

別紙様式 1 の通り。

1.2. 承認時の状況

1.2.1 作用機序及び薬効薬理

オルプロリクス静注用〔エフトレノナコグ アルファ（遺伝子組換え）〕は遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子 Fc 融合タンパク質（rFIXFc、BIIB029。以下、rFIXFc）で、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（以下、IgG1）の Fc 領域が共有結合した構造を持っており、急性出血の補充療法、定期補充療法及び周術期の補充療法として用いるための長時間作用型の rFIX 製剤として開発された。rFIXFc は、既存の rFIX 製剤同様、欠乏状態の FIX を一時的に補充し、出血傾向を補正するために使用される。また、rFIXFc を構成する IgG1 の Fc 領域は、Neonatal Fc 受容体（FcRn）との作用を介して IgG1 の循環血中の消失半減期を延長させる働きを担っている。免疫グロブリンを循環血液中に再循環させることで免疫グロブリンをリソソーム分解から保護する自然経路と同じ経路が、rFIXFc の血漿中消失半減期（ $t_{1/2}$ ）の延長に寄与している。

薬理試験では、rFIXFc の血液凝固に関する特性を十分に解明するため、*in vitro* 及び *in vivo* 試験を実施した。rFIXFc は $t_{1/2}$ の延長を目的に Fc ドメインを有しているが、FIX と凝固カスケードの他因子との相互作用を Fc ドメインが妨げないことを確認することも重要である。 $t_{1/2}$ が延長した rFIXFc を FIX 欠損動物に投与した際、rFIXFc がより長い薬力学的（PD）作用及び有効性を示すことを確認する目的で試験を実施した。薬物動態（PK）、PD 活性及び有効性の相関をみるために既承認の rFIX 製剤 BeneFIX®〔ベネフィクス®、ノナコグアルファ（遺伝子組換え）〕と比較した。

効力を裏付ける試験：

- rFIXFc の薬理学的特性を検討した *In vitro* 試験
機能的性質を調べる *in vitro* 試験において rFIXFc 及び BeneFIX を評価し、Fc ドメインの存在は rFIXFc の FIX ドメインの凝固活性に影響を与えないことを示す試験を実施した。
- rFIXFc の薬理学的特性を検討した *In vivo* 試験
rFIXFc の *in vivo* での薬理学的性質及び PD の検討を BeneFIX との比較も含め、以下の試験で実施した。
 - ・血友病 B マウスを用いた凝固活性試験
 - ・血友病 B イヌを用いた凝固活性試験
 - ・血友病 B マウス出血モデルでの有効性試験

効力を裏付ける試験では、より長い PD プロファイルとより長い $t_{1/2}$ との相関性が示された。rFIXFc の特徴である $t_{1/2}$ の延長は、血友病 B マウス又は血友病 B イヌの血漿中又は全血中の凝固活性の延長と相関していた。血友病 B マウス尾静脈切断モデルに対して rFIXFc は BeneFIX と比較して約 3 倍長い出血予防効果を示し、これは血友病 B マウスを含む複数の動物種で rFIXFc の $t_{1/2}$ が BeneFIX と比較して 3～5 倍延長した結果と一致していた。更に、血友病 B マウス尾切断出血モデルにおいて、rFIXFc は BeneFIX と同様の止血作用を示した。

1.2.2. 薬物動態

rFIXFc は哺乳類で長い $t_{1/2}$ を有するように遺伝子設計された。この仮説を確認するため、正常マウス、血友病 B マウス、FcRn 欠損マウス、ヒト FcRn（hFcRn）導入マウス、Sprague Dawley（SD）ラット、血友病 B イヌ及びカンクイザルでの単回投与 PK 試験を実施した。反復投与トキシコキネティクス（TK）評価はラット及びサルでの毒性試験の一部として実施した。

PK 及び TK 試験をサポートするために 2 つの定量法を確立した。すなわち、血漿中 rFIXFc 濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）を測定するための ELISA 法及び FIX 特異的凝固活性を測定するための凝固一段法による活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）測定法を確立し、マウス、ラット、イヌ及びサルでの試験のために最適化した。また、反復投与後の抗 rFIXFc 抗体を測定するための ELISA 法も確立した。

PK 解析は WinNonlin® software（Pharsight Corporation, Mountain View, CA）を用いて実施した。最高血漿中濃度（ $C_{\max}$ ）は実測値の最高濃度とし、外挿による C_0 （静脈内投与直後の血漿中濃度）の算

出は行わなかった。 C_{max} は投与後の最初の採血時間に認められ、マウス、ラット及びサルを用いた試験では 15 分、血友病 B イヌを用いた試験では 5 分であった。

その他の PK パラメーターとして、AUC（血漿中濃度－時間曲線下面積）、CL（クリアランス：投与量/AUC で算出）、 $t_{1/2}$ 、Vss（定常状態の分布容積）、MRT（平均滞留時間：投与量の 63% が消失する時間と定義）を算出した。

マウス、ラット、イヌ及びサルでの単回投与試験の結果から、BeneFIX に比して rFIXFc の $t_{1/2}$ が 3 ～5 倍長いことが示された。血漿中 rFIXFc は 2 種類の方法によって測定した。すなわち、血漿中濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）及び凝固活性をそれぞれ ELISA 法及び凝固一段法による aPTT 測定法で測定した。いずれの測定法で得られた結果においても、BeneFIX に比して rFIXFc で $t_{1/2}$ の延長を示した。また、血漿中 rFIXFc の濃度及び凝固活性の推移は両測定法で類似しており、rFIXFc は循環血漿中でその活性を維持していると考えられた。

種差を比較するために実施したアロメトリックスケーリングの結果から、rFIXFc は他のタンパク質製剤と類似した PK プロファイルを示すことが示唆された。すなわち、rFIXFc はヒトに比べて小動物で速やかに消失し、Vss は体重に比例した。このように、動物での rFIXFc の PK からヒトでの PK を精度よく予測できると考えられた。

なお、 ^{125}I -標識により rFIXFc の活性が失活するため、分布試験を実施することはできなかった。また ICHS6（R1）ガイドラインに従い、本剤はペプチド及びアミノ酸に分解されると考えられるため、低分子医薬品で実施されている代謝に関する試験は実施していない。ICH S6（R1）ガイドラインに従い、排泄に関する試験も実施していない。

1.2.3. 臨床試験成績の概要

1.2.3.1 臨床試験の概要

承認時までの主な臨床試験の概要を表 1.2.3.1 に示す。また、承認時までの副作用・感染症の発現状況については別紙様式 2 に記載のとおりである。

表 1.2.3.1 承認時までの主な臨床試験の概要

試験番号	開発の相	試験デザイン	試験の目的	被験者数	実施期間
SYN-FIXFc-07-001	第 1/2a 相	非盲検、多施設共同、用量漸増試験	rFIXFc を単回投与したときの安全性及び薬物動態を検討する	登録例数：15 例 (投与例数：14 例)	■年■月～ ■年■月
998HB102	第 3 相	非盲検、多施設共同試験	• rFIXFc の安全性及び忍容性を評価すること • 全ての補充療法群で rFIXFc の有効性を評価すること • 各定期補充療法群 (Arm1 及び Arm2) で rFIXFc 投与を受けた被験者と出血時の補充療法群 (Arm3) で rFIXFc 投与を受けた被験者における年間出血エピソード回数を比較し、出血時の補充療法を上回る定期補充療法の優位性を評価すること	投与被験者数：123 例	■年■月（最初の治験薬投与日）～ ■年■月（治験終了日）

1.2.3.2 SYN-FIXFc-07-001：海外第 1/2a 相単回投与試験

SYN-FIXFc-07-001 試験は、治療歴のある重症血友病 B 患者を対象とし、rFIXFc の単回投与時の安全性及び PK を検討することを目的とした。

rFIXFc の用量は 6 段階（1、5、12.5、25、50 及び 100 IU/kg）に設定し、1 及び 5 IU/kg では安全性のみ、12.5 IU/kg 以上の用量では安全性と薬物動態を評価した。

- 主要評価項目
安全性及び忍容性評価項目：理学的検査、バイタルサイン、ECG、臨床検査値変化、有害事象及び抗 rFIXFc 抗体
- 副次評価項目
薬物動態評価項目：最高血中濃度到達時間 (T_{max})、最高血中濃度 (C_{max})、半減期 ($t_{1/2}$)、クリアランス (CL)、分布容積 (V_d)、血中濃度－時間曲線下面積 (AUC)、平均滞留時間 (MRT) 及び上昇値 (K)、FIX 活性、FIXFc 濃度推移

本治験の目的は、rFIXFc を 1～100 IU/kg の投与量で単回投与した際の安全性の検討及び PK パラメータを推定することであった。rFIXFc を 1～100 IU/kg 単回を投与した際の安全性は問題なく、忍容性は良好であった。多様な遺伝型の被験者が本治験に登録されており、血友病 B 患者の実臨床での状況を反映していると思われた。有害事象は全ての用量群で認められたが、ほとんどの事象は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 2 例に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、いずれも治療により回復した。トロンビン・アンチトロンビン III 複合体上昇が 2 例に認められたが、治験薬との因果関係はないと考えられた。治験期間を通じて FIX インヒビター及び抗 rFIXFc 抗体は検出されなかった。

25 IU/kg から 100 IU/kg 投与例における rFIXFc 濃度及び FIX 活性の C_{max} 及び AUC_{INF} はおおむね用量依存的な増加がみられ、 V_{ss} 及び Cl は用量間で同様の値を示した。これらの結果から、rFIXFc 濃度及び FIX 活性は、治療域用量範囲においては線形性の薬物動態プロファイルを示す事が確認された。

1.2.3.3 998HB102：日本人データを含む国内第Ⅲ相試験反復投与試験

998HB102 試験は、治療歴のある重症血友病 B 患者を対象とした、長時間作用型遺伝子組換え rFIXFc の安全性、薬物動態及び有効性を 4 投与群で検討することを目的とした第 3 相多施設共同非盲検試験であった。

主要評価項目

- 安全性及び忍容性評価項目：
 - ・ 臨床検査値のベースラインからの臨床的に顕著な変化
 - ・ 有害事象の発現頻度
 - ・ ナイメゲン変法を用いたベセスダ測定によるインヒビターの発生頻度
- 有効性：
 - ・ 全治療期間から年間回数に換算した rFIXFc 投与中の被験者 1 例当たりの年間出血エピソード（自然出血及び外傷性出血）回数（Arm 1 及び Arm 2 と Arm 3 の比較）

本治験には、重症血友病患者が組み入れられ、組み入れ時の全ての被験者の内因性 FIX 活性が 2% 以下であった。

本治験では、111 例が 39 週以上の投与を受け、1 年以上の投与を受けた被験者は 56 例であった。

有効性の主要評価項目では、2 つの定期補充療法群 (Arm 1 及び 2) と急性出血の補充療法群 (Arm 3) 間で、年間出血エピソード回数を比較した。年間出血エピソード回数の比は、Arm 1/Arm 3 で 0.17 ($p<0.001$)、Arm 2/Arm 3 で 0.13 ($p<0.001$) であり、両定期療法群とも急性出血の補充療法群と比較して臨床的及び統計学的に有意に少なかった。

また rFIXFc は、出血エピソードの 90%以上が、1 回の rFIXFc 投与で抑制され、ほぼ全ての出血エピソード (97.3%) が 1 回又は 2 回の rFIXFc 投与で管理可能であった。

被験者による 4 ポイントスケールを使用した評価では、rFIXFc 投与の 82.0%が、投与後の反応が「excellent」又は「good」と判断された。

rFIXFc の止血維持効果は、大手術を実施する被験者で評価され、全て (14/14 件) の大手術で rFIXFc の止血効果が「excellent」又は「good」と判断された。

rFIXFc の PK 解析では、ノナコグアルファと比較して $t_{1/2\beta}$ が 2.43 倍長く、同様に MRT、Time 1% 及び Time 3%のいずれにおいても 2 倍以上長かった。したがって、これらの結果から rFIXFc の PK パラメータは 26 週間の反復投与後も安定していることが示された。

安全性では、123 例中 94 例（76.4%）に、320 件の Treatment-Emergent Adverse Events（TEAE）が報告された。「関連あり」又は「関連の可能性あり」と判断された TEAE は 10 例（8.1%）に認められ、うち 1 例に発現した閉塞性尿路疾患は重篤な有害事象（SAE）であった。

血友病 B 患者にとって臨床的に重要な事象として、インヒビターの発生、Grade 2 以上のアレルギー反応又はアナフィラキシー、血栓イベント及び治験薬を介したと思われる病原体による感染について評価を行ったところ、これらの重要な事象の発現を示唆する所見は見られなかった。

全体として、本治験では rFIXFc を用いた定期補充療法は、用量及び投与間隔に関わらず、出血の抑制及び予防において効果的であり、かつ良好な忍容性を有することが示唆された。さらに、大手術時の周術期止血効果も確認された。

したがって、rFIXFc は現在臨床的に用いられている治療と比較して、より長い半減期を有することにより投与回数を減少させることができる血友病患者に対する新たな治療選択肢と成り得ると考えられた。

1.2.4. 承認条件

該当事項なし

1.3. 承認から再審査申請に至るまでの経緯

1.3.1. 承認事項の一部変更、剤型追加の経緯

1.3.1.1. 承認事項の一部変更

再審査期間中のオルプロリクス静注用 250、500、1000、2000、3000、4000 における承認事項の一部変更は以下のとおり。なお、オルプロリクス静注用 4000 については 年 月 日以降の申請分から該当し、 年 月 日申請分の一部変更は当該規格についてのみの変更である。

表 1.3.1.1. 承認事項の変更経緯

申請年月日	承認年月日	承認内容

1.3.1.2. 再審査期間の延長

再審査期間中に、本剤の再審査期間は延長されていない。

1.3.1.3. 剤形追加

剤形追加については以下のとおり。

剤形	販売名	申請年月日	承認年月日	臨床試験の有無
注射剤	オルプロリクス静注用 4000	2017/6/16	2018/3/15	無

1.3.2. 使用上の注意の改訂の経緯

使用上の注意の改訂の経緯を別紙様式 3 に示す。

1.3.3. 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯

変更年月	活動項目	活動内容	変更の概要
平成 26 年 7 月	-	-	初版作成
平成 27 年 7 月	追加の医薬品安全性監視活動/追加のリスク最小化活動	市販直後調査	市販直後調査の終了
平成 29 年 5 月	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）の発生を「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
平成 30 年 10 月	安全性検討事項	重要な特定されたリスク	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」に変更

1.3.5. 外国における承認、販売状況

本剤は、2022 年 3 月 19 日時点、米国及び欧州諸国をはじめとする世界 47 か国で承認され、37 か国で市販されている。主要国における承認・市販状況を表 1.3.5.に示す。

表 1.3.5. 主要国における承認および市販状況

承認国名	効能・効果	承認年月日	販売年月日	販売状況
カナダ*	血友病B（血液凝固第 IX 因子欠乏又はクリスマス病）患者における出血	2014年3月20日	2015年12月	販売中
米国	血友病B（血液凝固第 IX 因子欠乏）患者における出血	2014年3月28日	2014年5月	販売中
オーストラリア	血友病B（血液凝固第 IX 因子欠乏）患者における出血	2014年5月1日	2017年12月	販売中
ドイツ	血友病B（血液凝固第 IX 因子欠乏）患者における出血	2016年5月12日	2016年5月	中止
フランス	血友病B（血液凝固第 IX 因子欠乏）患者における出血	2016年5月12日	2018年2月	中止

承認年月日：初回承認時を記載

調査時期：2022 年 3 月

*：IBD を持つ国

1. 4. 安全性に関する検討

1. 4. 1. 副作用・感染症発現状況

再審査期間中に入手した情報のうち、「使用上の注意」から予測できない副作用、重篤な副作用、医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項に該当する副作用、並びにその他集積数の多い副作用等の集積状況について、下記に示す。

1. 4. 1. 1. 「使用上の注意」から予測できない副作用

再審査期間中に入手した情報のうち、「使用上の注意」から予測できない（以下、未知）副作用は 59 例 104 件であった。これらの副作用の集積状況を別紙様式 9 に示した。このうち、累積件数の多かった未知の副作用については、1. 4. 1. 7. その他集積数の多い副作用等の集積状況の項に検討内容を記載した。

1. 4. 1. 2. 重篤な副作用

再審査期間中に入手した情報のうち、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）に副作用・感染症症例報告を行った重篤な副作用は 37 例 58 件であった。情報源の内訳は、自発報告 36 例 57 件、使用成績調査 1 例 1 件であった。すべて副作用症例であり、感染症症例はなかった（別紙様式 10 参照）。なお、本剤に係る副作用症例の PMDA への報告は、製造販売承認時から一貫して電子的に行っている。

再審査期間中に PMDA へ報告を行った重篤な副作用について、1. 4. 1. 3. 「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用、及び 1. 4. 1. 5. 「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用の項に示した。

1. 4. 1. 3. 「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用

再審査期間中に入手した情報のうち、PMDA へ報告を行った未知・重篤な副作用は 33 例 52 件であり、転帰別の一覧を表 1. 4. 1. 3. 未知・重篤な副作用とその転帰に示した。主な副作用は、出血、出血性関節症各 9 件、ブドウ球菌感染、貧血、胃腸出血、メレナ、ネフローゼ症候群各 2 件であった。転帰死亡の症例については、1. 4. 1. 4. 転帰「死亡」の症例の項に示した。また、集積件数の多かった未知の副作用については重篤性を問わず、1. 4. 1. 7. その他集積数の多い未知の副作用の集積状況の項に検討内容を記載した。

表 1. 4. 1. 3. 未知・重篤な副作用とその転帰

副作用の種類	転帰						報告 例数	報告 件数
	回復	後遺症	軽快	死亡	不明	未回復		
感染症および寄生虫症	4			1			2	5
C 型肝炎				1			1	1
敗血症	1						1	1
ブドウ球菌感染	2						1	2
医療機器関連感染	1						1	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				1			1	1
肺の悪性新生物				1			1	1
血液およびリンパ系障害	2				1		3	3
貧血	2						2	2
出血性素因					1		1	1
代謝および栄養障害						2	1	2
低アルブミン血症						1	1	1
低蛋白血症						1	1	1
神経系障害	1			1			2	2
脳室内出血	1						1	1
くも膜下出血				1			1	1
血管障害	4		1		5		10	10
出血	4		1		4		9	9

副作用の種類	転帰						報告 例数	報告 件数
	回復	後遺症	軽快	死亡	不明	未回復		
側副血行					1		1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1						1	1
気縦隔症	1						1	1
胃腸障害	3		4		1		5	8
出血性腸憩室			1				1	1
胃潰瘍			1				1	1
胃腸出血			2				2	2
メレナ	2						1	2
脾仮性嚢胞					1		1	1
痔出血	1						1	1
皮膚および皮下組織障害					1		1	1
皮下出血					1		1	1
筋骨格系および結合組織障害	6				4	1	10	11
出血性関節症	5				3	1	8	9
筋肉内出血	1						1	1
変形性脊椎症					1		1	1
腎および尿路障害	1		1			3	3	5
腎炎						1	1	1
ネフローゼ症候群	1					1	2	2
蛋白尿						1	1	1
腎出血			1				1	1
一般・全身障害および投与部位の 状態						2	1	2
全身性浮腫						1	1	1
血友病性偽腫瘍						1	1	1
臨床検査			1				1	1
体重増加			1				1	1
総計	22		7	3	12	8	33	52

1.4.1.4. 転帰「死亡」の症例

再審査期間中に PMDA へ報告を行った転帰「死亡」の副作用は C 型肝炎、肺の悪性新生物、くも膜下出血各 1 件であった。

- C 型肝炎 4 歳 男性（識別番号：AB-19137297）自発報告
本剤投与以前より C 型肝炎に罹患していた。本剤投与後、C 型肝炎の症状が悪化し、他院で死亡した。
詳細情報が不足しており、因果関係評価が困難な症例であった。
- 肺の悪性新生物 7 歳 男性（識別番号：AB-19150068）自発報告
本剤投与後に肺癌と診断され、死亡した。報告医師は本剤と肺癌との因果関係を否定しており、これ以上の調査協力が得られなかった。
詳細情報が不足しており、因果関係評価が困難な症例であった。
- くも膜下出血 8 歳 男性（識別番号：AB-20009224）自発報告
消化管出血の既往を有する患者が本剤投与開始から約 1 年半後にくも膜下出血を発現した。報告医師より、高齢で血管脆弱であり、高血圧症を有していたことから、脳内出血の発現リスクが高い患者であったとの見解が得られている。また、本剤投与開始以降、出血エピソードはなかったため、報告医師は本剤との因果関係を否定している。
基礎疾患である血友病の他、複数の要因が脳内出血の発現に関与したと考えられる症例であった。

1.4.1.5. 「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用

再審査期間中に入手した情報のうち、再審査申請時までに PMDA へ報告を行った「使用上の注意」から予測できる（以下、既知）重篤な副作用は 5 例 6 件であり、転帰別の一覧を表 1.4.1.5. 既知・重篤な副作用とその転帰に示した。その内訳は、第 I X 因子抑制 3 件、アナフィラキシー反応 2 件、抗第 I X 因子抗体増加 1 件であった。転帰死亡の症例はなかった。

既知・重篤な副作用については、特記すべき発現傾向の変化はなく、新たな所見は認められなかった。

表 1.4.1.5. 既知・重篤な副作用とその転帰

副作用の種類	転帰					報告例数	報告件数
	回復	後遺症	軽快	不明	未回復		
血液およびリンパ系障害 第 I X 因子抑制					3 3	3 3	3 3
免疫系障害 アナフィラキシー反応	1 1		1 1			2 2	2 2
臨床検査 抗第 I X 因子抗体増加					1 1	1 1	1 1
総計	1		1		4	5	6

1.4.1.6. 医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項に該当する副作用等の集積状況

医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項のうち、重要な潜在的リスクである「血栓塞栓症」について、再審査期間中に収集した副作用はなかった。

1.4.1.7. その他集積数の多い未知の副作用等の集積状況

再審査期間中に症例を入手し、かつ集積件数が 5 件以上の未知の副作用を対象として、関連する事象を含め、考えられる要因及び本剤との関連性について考察し、「使用上の注意」改訂等の安全確保措置の必要性を検討した。

1.4.1.7.1. 出血

No.	年齢	性別	基本語(PT)	重篤性	転帰	報告の種類	識別番号
1	1 歳	男性	出血	重篤	不明	自発報告	AB-15050732
2	5 歳	男性	出血	非重篤	回復	使用成績調査	-
3	4 歳	男性	出血	非重篤	不明	自発報告	-
4	30 歳代	男性	出血	非重篤	不明	自発報告	-
5	1 歳	男性	出血	非重篤	不明	自発報告	-
6	小児	不明	出血	重篤	不明	自発報告	AB-18522347
7	1 歳	男性	出血	重篤	回復	その他の調査*	AB-19104371
8	1 歳	男性	出血	重篤	回復	その他の調査*	AB-19105404
9	3 歳	男性	出血	重篤	回復	その他の調査*	AB-19106773
10	高齢者	男性	出血	重篤	回復	自発報告	AB-19109931
11	不明	男性	出血	重篤	軽快	自発報告	AB-19166101
12	不明	男性	出血	重篤	不明	自発報告	AB-20037081
13	不明	男性	出血	重篤	不明	自発報告	AB-20037080

*その他の調査：血友病 B 定性調査（Hemophilia B Physician Interview）

再審査期間中に出血 13 例 13 件（重篤 9 例 9 件、非重篤 4 例 4 件）を収集した。うち 2 例（No.7、No.10）は、報告医師は本剤との因果関係を否定している。

- No.2：併用薬のアタザナビル硫酸塩及びリトナビル（使用上の注意に「出血傾向」の記載あり）の影響も考えられた。

- No.7: 報告医師より、基礎疾患の血友病に伴う症状であり、本剤との関連性はないとの見解が得られている。
- No.10: 報告医師より、基礎疾患の血友病に伴う症状であり、本剤投与開始以降に出血の悪化はないことから、本剤との関連性はないとの見解が得られている。

いずれも出血部位等に関する情報が得られていない症例であった。

反復する出血は血友病患者における特徴的な症状であり、いずれも、基礎疾患の影響が考えられる。

以上より、併用薬の影響も考えられる症例、基礎疾患の影響が考えられる症例であり、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から、現時点において「使用上の注意」改訂等の安全確保措置を講じる必要はないと判断する。

1.4.1.7.2. 出血性関節症

No.	年齢	性別	基本語(PT)	重篤性	転帰	報告の種類	識別番号
1	2歳	男性	出血性関節症	非重篤	回復	使用成績調査	
2	4歳	男性	出血性関節症	非重篤	回復	自発報告	
3	1歳	男性	出血性関節症	重篤	回復	使用成績調査	AB-18036170
4	2歳	男性	出血性関節症	重篤	回復	自発報告	AB-18517464
			出血性関節症	重篤	回復		
5	1歳	男性	出血性関節症	重篤	回復	自発報告	AB-18520201
6	2歳	男性	出血性関節症	重篤	回復	自発報告	AB-18525169
7	40歳代	男性	出血性関節症	重篤	未回復	自発報告	AB-18525698
8	1歳	男性	出血性関節症	重篤	不明	自発報告	AB-19102236
9	不明	不明	出血性関節症	重篤	不明	自発報告	AB-20015660
10	5歳	男性	出血性関節症	重篤	不明	自発報告	AB-21013495

再審査期間中に出血性関節症 10 例 11 件（重篤 8 例 9 件、非重篤 2 例 2 件）を収集した。うち 5 例（No.1、No.5、No.6、No.7、No.8）について、報告医師は本剤との因果関係を否定している。

- No.1: 発現同日に回復し、本剤の投与が継続された症例であった。
- No.5、No.6: 担当医師より、基礎疾患の血友病に伴う症状であるとの見解が得られている。
- No.7: 本剤投与前より出血があり、他剤から本剤へ切り替えたが、出血の改善が見られなかったことから、担当医師より、本剤との関連性はないとの見解が得られている。
- No.8: 成長に伴う体重の増加及び基礎疾患の活動性上昇のため、本剤の増量が検討されおり、担当医師より、本剤との関連性はないとの見解が得られている。

反復する出血は血友病患者における特徴的な症状であり、いずれも基礎疾患の影響が考えられる。

以上より、投与量の影響も考えられる症例、基礎疾患の影響が考えられる症例であり、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から、現時点において「使用上の注意」改訂等の安全確保措置を講じる必要はないと判断する。

1.4.1.7.3. 上咽頭炎

No.	年齢	性別	基本語(PT)	重篤性	転帰	報告の種類
1	5歳	男性	上咽頭炎	非重篤	回復	使用成績調査
			上咽頭炎	非重篤	回復	
			上咽頭炎	非重篤	回復	
			上咽頭炎	非重篤	回復	
			上咽頭炎	非重篤	回復	
2	3歳	男性	上咽頭炎	非重篤	回復	使用成績調査

再審査期間中に上咽頭炎 2 例 6 件（いずれも非重篤）を収集した。いずれも「感冒」と報告されており、報告医師は本剤との因果関係を否定している。

以上より、偶発事象と考えられる症例であり、本剤との因果関係を明確に示唆する症例の集積はなく、現時点において「使用上の注意」改訂等の安全確保措置を講じる必要はないと判断する。

1.4.1.8. 妊娠時の薬物曝露

再審査期間中に収集した妊婦への本剤の投与はなかった。

1.4.1.9. 副作用・感染症報告のまとめ

未知の副作用については、基礎疾患である血友病の影響が考えられる症例、併用薬の影響も考えられる症例、詳細情報不足のため因果関係評価が困難な症例等であり、本剤との因果関係を明確に示唆する症例の集積はなかった。

既知・重篤な副作用については、「1.4.1.5. 「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用」に記載の通り、特記すべき発現傾向の変化はなく、新たな所見は認められなかった。

以上より、現時点において「使用上の注意」「医薬品リスク管理計画書」改訂等の安全確保措置を講じる必要はないと判断する。今後も引き続き安全性情報の収集に努めていく所存である。

1.4.2. 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果

1.4.2.1. 使用成績調査

1.4.2.1.1. 調査の概要

本調査は、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 の使用実態下における安全性及び有効性を調査することを目的として、2014 年 9 月 9 日（発売日）から中央登録方式にて開始し、各症例の観察期間 2 年間とし、2019 年 9 月 8 日に全症例の観察期間が終了し、調査を完了した。

85 施設 189 例が登録され、調査票を収集し固定した。このうち、安全性評価不能 2 例、契約期間外登録 1 例、本剤未投与 1 例、その他の理由 2 例（症例の誤登録及び全例確認書未受領）の計 6 例を除く 183 例を安全性解析対象症例とし、また、有効性評価不能症例 7 例、投与期間不明 2 例、適応外使用症例（血友病 B 保因者の疑い）1 例の計 8 例（重複症例あり）を除く 175 例を有効性解析対象症例とした。

1.4.2.1.2. 調査の結果

1.4.2.1.2.1. 副作用発現状況

使用成績調査では、安全性解析対象症例 183 例中、有害事象は 38 例（20.77%）であった。そのうち副作用は 12 例（6.56%）で、主な副作用は上咽頭炎、関節痛及び出血性関節症の各 2 例（1.09%）であった（別紙様式 15 参照）。

重篤な有害事象は 12 例（6.56%）報告され、そのうち副作用は出血性関節症の 1 例（0.55%）のみで、本剤の一時中止により回復した。

また、本調査において安全性解析対象症例から 6 例が除外されたが、それらにおいて有害事象はなかった。

1.4.2.1.2.2. 安全性に影響を与えられとされる患者背景因子

本剤の安全性に影響を与えられとされる以下の因子について、患者背景因子別に副作用発現割合を検討した。

因子：年齢、性別、妊娠の有無、体重、BMI、人種、入院/外来、既往歴、手術歴、合併症、ベースライン第 IX 因子活性、過去の血友病製剤実投与日数、遺伝子検査、変異部位（遺伝子検査「はい」の場合）、過去のインヒビター有無、直前のインヒビター値（過去のインヒビター「有」の症例）、併用薬剤、過去の ALP による治療

副作用発現割合に有意差が認められたのは入院・外来区分、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、HIV 感染症の有無及びベースライン第 IX 因子活性であった。これらの因子と副作用発現の関連性を明確にすることはできなかったが、各々の因子に特異的な事象は認められず、安全対策上特記すべき事項はないと考えられた。

1.4.2.1.2.3. 安全性検討事項

本調査において安全性検討事項の「重要な特定されたリスク」として「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」、また「重要な潜在的リスク」として「血栓塞栓症」を定めており、これらは重点調査項目としても設定していた。本調査において、これらの副作用は発現しなかった（別紙様式 12）。

なお、承認時において「中和抗体（インヒビター発現）」については、血液凝固第 IX 因子製剤による治療歴のない患者（PUP：Previously Untreated Patient）における情報が得られていなかった。本調査においては過去の血友病製剤実投与日数「0-3 日」を PUP に含める規定としており、PUP は 14 例（7.65%）収集され、このうち 2 例（14.29%）に副作用が認められた。発現した副作用は「処置後感染」、「肺炎」及び「出血性関節症」の各 1 例であり、インヒビターの発現はなかった。なお、過去に他の血液凝固第 IX 因子製剤により治療を行っていた症例（PTP：Previously Treated Patient）における副作用発現割合と有意差はなかった。

1.4.2.1.2.4. 手術時の使用における安全性

本調査において調査終了までに、5 例の周術期の使用情報が収集された。概要を表 1.4.2.1.2.4.に示す。

表 1.4.2.1.2.4. 周術期の使用例

症 例	手術名	手術の 種類	出血量（mL）		ドレーン		持続輸注総 投与量（IU）	Bolus 投与量（IU）			副 作 用
			術中	術後	有 無	排出量 （mL）		術前 ～術後	術前	術 中	
1	右・股関節・人工関節 再置換術	大手術	854	520+α	有	520	9000	6000	-	-	有
2	智歯抜歯術	小手術	不明	不明	無	-	-	2000	-	6000	無
3	腹腔鏡下脾摘出術 腹腔鏡下肝切除術	大手術	815	不明	無	-	-	7000	-	31000	有
4	門脈合併亜胃温存脾頭 十二指腸切除	大手術	1039 (腹水 含む)	不明	有	不明	82000	-	-	12000	有
5	中心静脈カテーテル （ポート）挿入術	小手術	少量	少量	無	-	-	4000	-	3000	無

周術期情報を入手した 5 例中、3 例において副作用が発現した。

表中症例番号 1 の症例では、手術 2 日後に「貧血」及び「喘息」が発現した。表中症例番号 3 の症例では、手術 2 日後に「術後イレウス」が発現した。表中症例番号 4 の症例では、手術当日に「肺炎」、また 17 日後に「処置後感染」が発現した。

いずれも非重篤の事象であり、本剤の投与は継続のまま回復した。以上より、本剤の手術時の使用において特段の安全性に対する懸念は示されなかった。

1.4.2.2. 製造販売後臨床試験

通知に基づき、2022/12/9に医薬品リスク管理計画書を変更し、治療歴のある血友病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rFIXFcの長期安全性及び有効性を評価することと、第Ⅲ相主要試験（998HB102）及び小児試験（9HB02PED）又は他のrFIXFc試験（親試験）からの被験者にrFIXFcによる治療を継続させるための製造販売後臨床試験（9HB01EXT）を、医薬品リスク管理計画書から削除した。

1.4.3. 安全性に関する措置

再審査期間中に、国内において、緊急安全性情報、安全性速報、回収、出荷停止等の措置は実施していない。

再審査期間中に PMDA に報告した安全性に関する外国措置報告はなく、医薬品たるコンビネーション製品の機械器具部分に係る外国措置報告もなかった（別紙様式 13 参照）。

1.4.4. 安全性に関する研究報告

再審査期間中に PMDA に報告した安全性に関する研究報告はなく、医薬品たるコンビネーション製品の機械器具部分に係る研究報告もなかった（別紙様式 14 参照）。

1.4.5. 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

使用成績調査における安全性解析対象症例のうち、特定の患者背景を有する症例として「小児（15 歳未満）」、「高齢者（65 歳以上）」、「妊産婦」、「腎機能障害を有する症例」及び「肝機能障害を有する症例」における副作用発現割合について患者群別に以下に述べる。

1.4.5.1. 小児（15 歳未満）

安全性解析対象症例 183 例中、小児（15 歳未満）は 52 例収集され、そのうち副作用は 4 例（7.69%）発現しており、15 歳以上の症例における副作用発現割合（6.15%）に対し、有意差はなかった（ $p=0.7444$ ）。

1.4.5.2. 高齢者（65 歳以上）

安全性解析対象症例 183 例中、高齢者（65 歳以上）は 10 例収集され、そのうち副作用は 1 例（10.00%）発現しており、65 歳未満における副作用発現割合（6.40%）に対し、有意差はなかった（ $p=0.5035$ ）。

1.4.5.3. 妊産婦

妊産婦に該当する症例は収集されなかった。

1.4.5.4. 腎機能障害を有する患者

安全性解析対象症例 183 例中、腎機能障害を有する症例は 6 例収集され、そのうち副作用は 2 例（33.33%）発現しており、腎機能障害を有さない症例における副作用発現割合（4.44%）に対し、副作用発現割合が有意に高かった（ $p=0.0439$ ）。いずれの事象も 1 例ずつであり、腎機能障害の有無に特異的な事象はなかった。

1.4.5.5. 肝機能障害を有する患者

安全性解析対象症例 183 例中、肝機能障害を有する症例は 36 例収集され、そのうち副作用は 5 例（13.89%）発現しており、肝機能障害を有さない症例における副作用発現割合（1.67%）に対し、副作用発現割合が有意に高かった（ $p=0.0265$ ）。肝機能障害を有する症例群において、上咽頭炎の 2 例以外はいずれも 1 例ずつで、肝機能障害の有無で特異的な事象はなかった。

1.4.6. 追加のリスク最小化計画の実施結果

追加のリスク最小化計画の実施はなかった。

1.4.7. その他の安全性に関する事項

1.4.7.1 国内不具合症例報告

本剤は医薬品たるコンビネーション製品である。再審査期間中に PMDA へ報告を行った機械器具部分に係る国内不具合症例報告はなかった。

1.4.7.2 過量投与及びその処置、薬物乱用

再審査期間中に本剤を過量投与した症例、または乱用した症例の報告はなかった。

1.4.8. 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察

「1.4.1. 副作用・感染症発現状況」から「1.4.7. その他の安全性に関する事項」の項で得られた情報に基づき、安全性検討事項、その他の安全性及び追加のリスク最小化活動について総合的な考察を記載する。

再審査期間中に入手した情報のうち、PMDA に副作用・感染症症例報告を行った症例は 37 例 58 件であった。そのうち、既知・重篤の副作用は 5 例 6 件であり、未知・重篤の副作用は 33 例 52 件であった。また、再審査期間中に入手した非重篤を含む未知の副作用は、59 例 104 件であった。

使用成績調査において、安全性解析対象症例 183 例中、副作用は 12 例において発現し、副作用発現割合は 6.56%（12/183 例）で、主な副作用は上咽頭炎、関節痛及び出血性関節症の各 2 例（1.09%）であった。

本調査における副作用発現割合は、承認時の国内治験における副作用発現割合よりも高かったが、1 例を除き非重篤な副作用であり、重篤な副作用の出血性関節症 1 例（0.55%）についても、本剤の一時中止により回復しており、新たな懸念事項は認められなかった。

患者背景因子について検討したところ、副作用発現割合に有意差が認められたのは入院・外来区分、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、HIV 感染症の有無及びベースライン第 IX 因子活性であった。

これらの因子と副作用発現の関連性を明確にすることはできなかったが、各々の因子に特異的な事象は認められず、安全対策上特記すべき事項はないと考えられた。

また、本調査において安全性検討事項の「重要な特定されたリスク」として「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」、また「重要な潜在的リスク」として「血栓塞栓症」を定めており、これらは重点調査項目としても設定していた。本調査において、PUPを含め、これらの副作用はなかった。

通常及び追加の安全性監視活動で報告された副作用及び医薬品リスク管理計画の各安全性検討事項について上述のとおり検討を行った結果、現時点で新たな安全性検討事項の追加・削除・変更、「使用上の注意」改訂等の安全確保措置を講じる必要はないと判断した。

また、国際医薬品製造販売承認取得者（G-MAH）が作成した、直近の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（調査単位期間：2021年3月20日～2022年3月19日）には、本剤においてベネフィット・リスクバランスは良好であり、新たな安全確保措置を講じる必要がある安全性の問題はみられなかったと結論付けられており、「使用上の注意」改訂等の安全確保措置を要する新たな情報はなかった。

通常のリスク最小化活動として、添付文書の作成及び改訂、患者向け医薬品ガイドの作成及び改訂を実施した。

各安全性検討事項において、新たな安全性上の懸念は認められなかったことから、リスク最小化活動の追加・変更は不要と判断する。

今後も引き続き副作用・感染症等の安全管理情報の収集に努め、必要に応じて「使用上の注意」の改訂を検討する等、本剤の適正使用の確保に努める所存である。

1.5. 有効性に関する検討

1.5.1. 有効性に関する調査・試験の実施結果

1.5.1.1. 結果の概要

1.5.1.1.1. 使用成績調査

1.5.1.1.1.1. 有効性及び有効率の定義

有効性解析対象症例 175 例中、1 度でも定期補充療法を選択した症例が 158 例、出血時補充療法を選択した症例が 55 例、予備的補充療法を選択した症例が 23 例あり、それぞれの有効性評価を集計した。

なお、有効性の評価には、著効及び有効を「有効」、やや有効及び無効を「無効」と分類して有効率を算出した。

また、出血エピソードの発現推移を見るため、総出血回数、自然出血回数及び外傷性出血回数について、関節出血回数を含め、初回投与前過去 12 か月間と投与開始後各 12 か月間と 24 か月間を比較した。

【評価タイミング】

- ・ 定期補充療法症例：各調査期間内（初回投与～投与 6 か月後、投与 7 か月～12 か月後、投与 13 か月～18 か月後、投与 19 か月～24 か月後）に実施された定期補充療法について、6 か月、12 か月、18 か月、24 か月のポイントで有効性評価を実施した。
- ・ 出血時補充療法または予備的補充療法症例：出血エピソード毎に収集される投与状況 1 回を 1 エピソードとした。なお、投与量が変更になった場合は新たな投与状況が入力され、別エピソードとした。

1.5.1.1.1.2. 定期補充療法における有効性評価

有効性解析対象症例 175 例中、定期補充療法が選択された 158 例の各観察時期における全レジメンに対する有効率は初回投与～投与 6 か月後が 95.5% (170/178 レジメン)、投与 7 か月～12 か月後で 98.4% (179/182 レジメン)、投与 13 か月～18 か月後で 98.2% (164/167 レジメン)、投与 19 か月～24 か月後で 97.5% (157/161 レジメン) であり、いずれも 95%を超えていた。

1.5.1.1.1.2.1. 各期間における投与頻度及び平均投与量における有効性評価

各期間において定期補充療法が選択された症例の投与頻度及び平均投与量における有効性評価を検討した。なお、各調査期間内（初回投与～投与 6 か月後、投与 7 か月～12 か月後、投与 13 か月～18 か月後、投与 19 か月～24 か月後）に複数回レジメン変更が行われた症例があり、症例数は重複集計とした。なおその場合、当該調査期間内の全レジメンに対し、評価ポイント（6 か月、12 か月、18 か月、24 か月）時点での評価を採用し、集計した。

患者背景において定期補充療法が選択されていたのが 115 例（65.71%）で、投与頻度は 2 回/週が 70 例（40.00%）と最も多かったのに対し、本剤投与開始後はいずれの期間においても最も多く選択されていた投与頻度は「1 回/週」であり、平均投与量は「25.0～50.0 IU/Kg/week 未満」であった。これらにおいて有効率は全て 90%以上と高かった。また、その他の投与頻度及び平均投与量の全期間において有効率は 80%以上であった。

1.5.1.1.1.3. 出血時補充療法または予備的補充療法における有効性評価

有効性解析対象症例 175 例中、出血時補充療法を選択した 55 例、予備的補充療法を選択した 23 例について、出血エピソード毎の有効性評価を検討した。

臨床試験における出血時の止血を目的とした投与において、初回投与で止血が達成された出血エピソードの日本人症例の有効率は 87.5% (21/24 回) であった。なお、これらは全て定期補充療法実施中の出血時補充に対する有効率であった。本調査においては 257 回の出血エピソードに対する補充療法が報告され、有効率は 95.3% (245/257 エピソード) であり、予備的補充療法においては 59 回の予備的補充が報告され、有効率は 100% (59/59 エピソード) であった。承認時の有効性に対し、本調査のいずれの療法においても高い有効性が示された。

1.5.1.1.1.4. 出血回数の発現推移

有効性解析対象症例 175 例中、各期間における出血回数が報告された症例についての出血回数の発現推移を検討した。

本剤投与開始前の 12 か月における総出血回数の中央値は 2.00（第 1 四分位、中央値、第 3 四分位；0.00, 2.00, 8.00）だったのに対し、本剤投与開始後～12 か月及び 12 か月～24 か月いずれも 1.00（第 1 四分位、中央値、第 3 四分位；0.00, 1.00, 3.00）と、開始前に比べ、減っていた。また、総出血回数のうちの関節出血回数における中央値も開始前に比べ、いずれも減っていた。

自然出血においては、本剤投与開始前の 12 か月における出血回数の中央値は 0.00（第 1 四分位、中央値、第 3 四分位；0.00, 0.00, 3.00）だったのに対し、本剤投与開始後～12 か月及び 12 か月～24 か月いずれも 0.00（第 1 四分位、中央値、第 3 四分位；0.00, 0.00, 1.00）と、開始前に比べ、こちらも減っていた。また、自然出血回数のうちの関節出血回数においては開始前に比べ、減少または同程度であった。

外傷性出血においては、本剤投与開始前の 12 か月における出血回数の中央値は 0.00（第 1 四分位、中央値、第 3 四分位；0.00, 0.00, 1.00）だったのに対し、本剤投与開始後～12 か月及び 12 か月～24 か月いずれも 0.00（第 1 四分位、中央値、第 3 四分位；0.00, 0.00, 1.00）と、開始前と同程度であった。また、外傷性出血回数のうちの関節出血回数においても開始前に比べ、いずれも同程度であった。

以上より、本剤の投与開始前と比べ定期補充療法における投与頻度は減るのに対し、出血回数は減少または同程度であった。

1.5.1.1.1.5. 臨床試験において投与を受けている患者

有効性解析対象症例 175 例中、本調査開始前に臨床試験において本剤が投与されていた症例が 3 例あった。このうち 2 例は定期補充療法のみ、1 例は定期補充療法と出血時補充療法の混合だった。定期補充療法の 2 例中、1 例は 6 か月時点での有効性が「やや有効」であったが、その他の時期及びもう 1 例においてはいずれの時期も「著効」または「有効」であった。定期補充療法と出血時補充療法の混合の 1 例は、定期補充療法ではいずれの時期も「著効」で、出血エピソードは 7 回報告され、うち 1 回の出血時補充療法において「やや有効」であったが、他のエピソードは全て著効であった。

1.5.2. 有効性に関する措置

再審査期間中に、国内において、有効性に関連した回収、出荷停止等の措置は実施していない。再審査期間中に有効性に関する外国措置報告はなく、医薬品たるコンビネーション製品の機械器具部分に係る外国措置報告もなかった（別紙様式 13 参照）。

1.5.3. 有効性に関する研究報告

再審査期間中に、有効性に関する研究報告はなく、医薬品たるコンビネーション製品の機械器具部分に係る研究報告もなかった（別紙様式 14 参照）。

1.5.4. その他の有効性に関する事項

再審査期間中に、その他の有効性に関する事項はなかった。

1.5.5. 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察

本剤の再審査期間中に、製剤部分及び機械器具部分の有効性に関連した国内の措置、外国措置報告、研究報告はなかった。

医薬品リスク管理計画書にて、有効性に関する調査・試験として使用成績調査を実施した。有効性の評価には、著効及び有効を「有効」、やや有効及び無効を「無効」と分類して有効率を算出した。有効性解析対象症例 175 例中、1 度でも定期補充療法を選択した症例が 158 例、出血時補充療法を選択した症例が 55 例、予備的補充療法を選択した症例が 23 例であった。

定期補充療法選択症例における各観察時期でのレジメンに対する有効率はいずれも高かった。

臨床試験における出血時の止血を目的とした投与において、初回投与で止血が達成された出血エピソードの日本人症例の有効率は 87.5%（21/24 回）であった。なお、これらは全て定期補充療法実施中の出血時補充に対する有効率であった。本調査においては 257 回の出血エピソードに対する補充療

法が報告され、有効率は 95.3% (245/257 エピソード) であり、予備的補充療法においては 59 回の予備的補充が報告され、有効率は 100% (59/59 エピソード) であった。承認時の有効性に対し、本調査のいずれの療法においても高い有効性が示された。

なお、有効性解析対象症例のうち、本調査開始前に臨床試験において本剤を投与されていた症例が 3 例あった。このうち 2 例は定期補充療法のみ、1 例は定期補充療法と出血時補充療法の混合だった。これらのうち定期補充療法の 1 ポイント及び出血時補充療法の 1 出血エピソードにおいて「やや有効」と評価されたが、他の時期及び出血エピソードのいずれにおいても「著効」または「有効」と評価された。以上より、当該 3 例における有効性に問題は認められず、またこれらを除く部分集団の有効性への影響は認められなかった。

また、有効性解析対象症例の 175 例において、総出血回数、自然出血回数、外傷性出血回数及びそれらにおける関節出血回数の推移を見た。本剤投与開始前の 12 か月に対し、本剤投与開始後～12 か月、12 か月～24 か月のいずれにおいても出血回数の中央値は減少または同程度であった。

更に、有効性解析対象症例 175 例中、小児 (15 歳未満) 50 例、高齢者 (65 歳以上) 8 例、腎機能障害有 6 例、肝機能障害有 34 例が収集された。妊産婦は無かった。出血時補充療法を選択した腎機能障害有及び肝機能障害有の症例において、機能障害無の症例に対し、有効率に有意差が認められた (各々 $p=0.0193$ 、 $p=0.0331$)。しかしいずれの機能障害有の症例においても有効率は 85.0% と 89.8% であり、有効性に特段の問題はないと考えた。

1. 6. 総合評価

「1. 4. 8. 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察」及び「1. 5. 5. 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察」の考察を踏まえて、以下の事項について検討結果を記載する。

1. 6. 1. 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否

現行の用法及び用量、効能又は効果において、安全性及び有効性に関する懸念は認められず、現時点では、変更は不要と判断する。

1. 6. 2. 承認条件の見直しの要否

承認条件は付されていない。

1. 6. 3. 添付文書等記載事項の改訂の要否

現行の添付文書等記載事項において、安全性及び有効性に関する懸念は認められず、現時点では、変更は不要と判断する。

1. 6. 4. 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否

現行の医薬品リスク管理計画において、安全性及び有効性に関する懸念は認められず、現時点では、変更は不要と判断する。

1.7. 引用文献の一覧

引用した文献はない。

2. 別紙様式

- 別紙様式 1 再審査申請品目の概要
- 別紙様式 2 承認時までの副作用・感染症の発現状況
- 別紙様式 3 使用上の注意の改訂の経緯
- 別紙様式 4 医薬品リスク管理計画の実施状況
- 別紙様式 5 使用成績調査の概要
- 別紙様式 6 製造販売後データベース調査の概要
- 別紙様式 7 製造販売後臨床試験の概要
- 別紙様式 8 追加のリスク最小化活動の概要
- 別紙様式 9 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況
- 別紙様式 10 副作用・感染症症例報告における発現状況
- 別紙様式 12 追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況
- 別紙様式 13 外国措置報告の情報
- 別紙様式 14 研究報告の状況
- 別紙様式 15 製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

再審査申請品目の概要

承認番号：

- ① 22600AMX00753000
- ② 22600AMX00754000
- ③ 22600AMX00755000
- ④ 22600AMX00756000
- ⑤ 22600AMX00757000
- ⑥ 23000AMX00440000

承認年月日：①～⑤2014年7月4日、⑥2018年3月15日

薬効分類：876349

再審査期間：8年

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

含量及び剤形：1 バイアル（10mL）中にエフトレノナコグ アルファ(遺伝子組換え)を①～⑥の各単位ずつ含有する注射剤

①250 国際単位、②500 国際単位、③1000 国際単位、④2000 国際単位、⑤3000 国際単位、⑥4000 国際単位

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

薬価収載年月日：①2015年5月29日、②～⑤2014年9月2日、⑥2018年5月30日

発売年月日：①2015年7月27日、②～⑤2014年9月9日、⑥2018年5月30日

承認事項の一部変更承認年月日及びその事項：該当なし

備考：

- ・本製品はコンビネーション製品である。
- ・調査報告の担当者：メディカルアフェアーズ本部 製造販売後レギュラトリースタディ

■■■■ 連絡先：■■■■■■■■■■ / FAX ■■■■■■■■■■

承認時までの副作用・感染症の発現状況
(1/1)

998HB102試験

	承認時迄の状況
安全性解析対象症例数	6
副作用等の発現症例数	0
副作用等の発現割合	0.00%
副作用等の種類	副作用等の種別発現症例数 (発現割合)

※1症例に同一事象が2回以上発現した場合は1例として集計する。
MedDRA/J version (21.1)

使用上の注意の改訂の経緯

改訂年月	改訂内容 (<u> </u> 部追記、 部削除)	改訂理由																										
2015 年 11 月	3. 副作用 (2) その他の副作用^{注2)} <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">器官別大分類</th><th colspan="2">頻度</th></tr> <tr> <th>1%～2%未満</th><th>1%未満</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい、 味覚異常</td></tr> <tr> <td>胃腸障害</td><td>口の錯感覚</td><td>呼気臭</td></tr> <tr> <td>一般・全身障害および 投与部位の状態</td><td></td><td>疲労、注入部位疼痛</td></tr> <tr> <td>心臓障害</td><td></td><td>動悸</td></tr> <tr> <td>腎および尿路障害</td><td>閉塞性尿路疾患</td><td>血尿、腎仙痛 閉塞性尿路疾患</td></tr> <tr> <td>血管障害</td><td></td><td>低血圧</td></tr> <tr> <td>代謝および栄養障害</td><td></td><td>食欲減退</td></tr> </tbody> </table> <u>注2) 終了した2つの臨床試験、及び継続中の1つの臨床試験における安全評価対象153例中に発現した副作用を記載</u>	器官別大分類	頻度		1%～2%未満	1%未満	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 閉塞性尿路疾患	血管障害		低血圧	代謝および栄養障害		食欲減退	【使用上の注意】3.副作用 (2) その他の副作用の改訂理由 終了した2つの臨床試験と継続中の1つの臨床試験の成績を合算し発現頻度を算出し直しました。 その結果に基づき、「血尿」、「腎仙痛」及び「食欲減退」を追記しました。また、「閉塞性尿路疾患」の発現頻度(件数)が0.8% (1件) から1.3% (2件) となりました。
器官別大分類	頻度																											
	1%～2%未満	1%未満																										
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 閉塞性尿路疾患																										
血管障害		低血圧																										
代謝および栄養障害		食欲減退																										

改訂年月	改訂内容 (部追記、部削除)	改訂理由																																																													
2015 年 11 月 (続き)	【薬物動態】 1. 成人（日本人及び外国人） 12 歳以上の血友病 B 患者（内因性血液凝固第Ⅸ因子活性が 2%以下）を対象に、本剤（50 国際単位/kg）及びノナコグ アルファ（50 国際単位/kg）を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。本剤の消失相半減期は、対照薬であるノナコグ アルファと比較して 2.43 倍であった。 <table><tr><td>薬物動態パラメータ 幾何平均値（95% CI）</td><td>本剤 N=22</td><td>ノナコグアル ファ N=22</td><td>ノナコグアル ファに対する 本剤の比 N=22</td></tr><tr><td>Cmax（国際単位 /dL）</td><td>40.81 (33.60, 49.58)</td><td>43.08 (36.69, 50.59)</td><td>0.95 (0.81, 1.11)</td></tr><tr><td>AUC/投与量 〔（国際単位×時間 /dL）/（国際単位 /kg）〕</td><td>31.32 (27.88, 35.18)</td><td>15.77 (14.02, 17.74)</td><td>1.99 (1.82, 2.17)</td></tr><tr><td>t_{1/2α}（時間）</td><td>5.03 (3.20, 7.89)</td><td>2.41 (1.62, 3.59)</td><td>2.09 (1.18, 3.68)</td></tr><tr><td>t_{1/2β}（時間）</td><td>82.12 (71.39, 94.46)</td><td>33.77 (29.13, 39.15)</td><td>2.43 (2.02, 2.92)</td></tr><tr><td>CL（mL/時間/kg）</td><td>3.19 (2.84, 3.59)</td><td>6.34 (5.64, 7.13)</td><td>0.50 (0.46, 0.55)</td></tr><tr><td>MRT（時間）</td><td>98.60 (88.16, 110.29)</td><td>41.19 (35.98, 47.15)</td><td>2.39 (2.12, 2.71)</td></tr><tr><td>V_{ss}（mL/kg）</td><td>314.8 (277.8, 356.8)</td><td>261.1 (222.9, 305.9)</td><td>1.21 (1.06, 1.38)</td></tr><tr><td>上昇値〔（国際単位 /dL）/（国際単位 /kg）〕</td><td>0.92 (0.77, 1.10)</td><td>0.95 (0.81, 1.10)</td><td>0.97 (0.84, 1.12)</td></tr><tr><td>Time 1%（日）</td><td>11.22 (10.20, 12.35)</td><td>5.09 (4.58, 5.65)</td><td>2.21 (2.04, 2.39)</td></tr></table> 測定方法：シリカを含む aPTT 試薬を用いた凝固一段法による中央測定 CI（信頼区間）、Cmax（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）、t_{1/2α}（分布相半減期）、t_{1/2β}（消失相半減期）、CL（クリアランス）、MRT（平均滞留時間）、V_{ss}（定常状態分布容積）、Time 1%（FIX 活性がベースラインの 1%以上を維持した期間） また、日本人及び外国人に本剤（50 国際単位/kg）を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。 <table><tr><td>薬物動態パラメータ 幾何平均値（95% CI）</td><td>日本人 N=6</td><td>外国人 N=20</td></tr><tr><td>AUC/投与量 〔（国際単位×時間 /dL）/（国際単位 /kg）〕</td><td>30.14 (23.55, 38.57)</td><td>32.25 (28.92, 35.98)</td></tr><tr><td>t_{1/2}（時間）</td><td>79.37 (59.39, 106.08)</td><td>77.98 (69.68, 87.26)</td></tr><tr><td>CL（mL/時間/kg）</td><td>3.32 (2.59, 4.25)</td><td>3.10 (2.78, 3.46)</td></tr><tr><td>MRT（時間）</td><td>83.46 (67.20, 103.66)</td><td>96.78 (86.48, 108.31)</td></tr><tr><td>V_{ss}（mL/kg）</td><td>276.9 (221.6, 346.1)</td><td>300.1 (270.7, 332.6)</td></tr><tr><td>上昇値〔（国際単位 /dL）/（国際単位 /kg）〕</td><td>0.92 (0.75, 1.13)</td><td>0.94 (0.77, 1.14)</td></tr></table>	薬物動態パラメータ 幾何平均値（95% CI）	本剤 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	Cmax（国際単位 /dL）	40.81 (33.60, 49.58)	43.08 (36.69, 50.59)	0.95 (0.81, 1.11)	AUC/投与量 〔（国際単位×時間 /dL）/（国際単位 /kg）〕	31.32 (27.88, 35.18)	15.77 (14.02, 17.74)	1.99 (1.82, 2.17)	t _{1/2α} （時間）	5.03 (3.20, 7.89)	2.41 (1.62, 3.59)	2.09 (1.18, 3.68)	t _{1/2β} （時間）	82.12 (71.39, 94.46)	33.77 (29.13, 39.15)	2.43 (2.02, 2.92)	CL（mL/時間/kg）	3.19 (2.84, 3.59)	6.34 (5.64, 7.13)	0.50 (0.46, 0.55)	MRT（時間）	98.60 (88.16, 110.29)	41.19 (35.98, 47.15)	2.39 (2.12, 2.71)	V _{ss} （mL/kg）	314.8 (277.8, 356.8)	261.1 (222.9, 305.9)	1.21 (1.06, 1.38)	上昇値〔（国際単位 /dL）/（国際単位 /kg）〕	0.92 (0.77, 1.10)	0.95 (0.81, 1.10)	0.97 (0.84, 1.12)	Time 1%（日）	11.22 (10.20, 12.35)	5.09 (4.58, 5.65)	2.21 (2.04, 2.39)	薬物動態パラメータ 幾何平均値（95% CI）	日本人 N=6	外国人 N=20	AUC/投与量 〔（国際単位×時間 /dL）/（国際単位 /kg）〕	30.14 (23.55, 38.57)	32.25 (28.92, 35.98)	t _{1/2} （時間）	79.37 (59.39, 106.08)	77.98 (69.68, 87.26)	CL（mL/時間/kg）	3.32 (2.59, 4.25)	3.10 (2.78, 3.46)	MRT（時間）	83.46 (67.20, 103.66)	96.78 (86.48, 108.31)	V _{ss} （mL/kg）	276.9 (221.6, 346.1)	300.1 (270.7, 332.6)	上昇値〔（国際単位 /dL）/（国際単位 /kg）〕	0.92 (0.75, 1.13)	0.94 (0.77, 1.14)	【薬物動態】の改訂理由 (1) 記載整備のため、本項目内の各表の項目名を「薬物動態パラメータ平均値」から「薬物動態パラメータ幾何平均値」に変更しました。 (2) 小児臨床試験の治験総括報告書が最終化されたことから、2.小児（外国人）の薬物動態パラメータを更新しました。
薬物動態パラメータ 幾何平均値（95% CI）	本剤 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																																																												
Cmax（国際単位 /dL）	40.81 (33.60, 49.58)	43.08 (36.69, 50.59)	0.95 (0.81, 1.11)																																																												
AUC/投与量 〔（国際単位×時間 /dL）/（国際単位 /kg）〕	31.32 (27.88, 35.18)	15.77 (14.02, 17.74)	1.99 (1.82, 2.17)																																																												
t _{1/2α} （時間）	5.03 (3.20, 7.89)	2.41 (1.62, 3.59)	2.09 (1.18, 3.68)																																																												
t _{1/2β} （時間）	82.12 (71.39, 94.46)	33.77 (29.13, 39.15)	2.43 (2.02, 2.92)																																																												
CL（mL/時間/kg）	3.19 (2.84, 3.59)	6.34 (5.64, 7.13)	0.50 (0.46, 0.55)																																																												
MRT（時間）	98.60 (88.16, 110.29)	41.19 (35.98, 47.15)	2.39 (2.12, 2.71)																																																												
V _{ss} （mL/kg）	314.8 (277.8, 356.8)	261.1 (222.9, 305.9)	1.21 (1.06, 1.38)																																																												
上昇値〔（国際単位 /dL）/（国際単位 /kg）〕	0.92 (0.77, 1.10)	0.95 (0.81, 1.10)	0.97 (0.84, 1.12)																																																												
Time 1%（日）	11.22 (10.20, 12.35)	5.09 (4.58, 5.65)	2.21 (2.04, 2.39)																																																												
薬物動態パラメータ 幾何平均値（95% CI）	日本人 N=6	外国人 N=20																																																													
AUC/投与量 〔（国際単位×時間 /dL）/（国際単位 /kg）〕	30.14 (23.55, 38.57)	32.25 (28.92, 35.98)																																																													
t _{1/2} （時間）	79.37 (59.39, 106.08)	77.98 (69.68, 87.26)																																																													
CL（mL/時間/kg）	3.32 (2.59, 4.25)	3.10 (2.78, 3.46)																																																													
MRT（時間）	83.46 (67.20, 103.66)	96.78 (86.48, 108.31)																																																													
V _{ss} （mL/kg）	276.9 (221.6, 346.1)	300.1 (270.7, 332.6)																																																													
上昇値〔（国際単位 /dL）/（国際単位 /kg）〕	0.92 (0.75, 1.13)	0.94 (0.77, 1.14)																																																													

改訂年月	改訂内容 (<u> </u> 部追記、 <u> </u> 部削除)	改訂理由																																		
2015 年 11 月 (続き)	2. 小児 (外国人) 18 歳未満の血友病 B 患者 (内因性血液凝固第 IX 因子活性が 2%以下) を対象に、本剤 (50 国際単位/kg) を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。 <table><tr><th rowspan="3">薬物動態パラメータ 幾何平均値 (95% CI)</th><th colspan="2">12 歳未満を 対象とした試験</th><th>12 歳以上を対 象とした試験</th></tr><tr><th>6 歳未満 (2-4 歳)</th><th>6-12 歳未満 (6-10 歳)</th><th>12 歳-18 歳未 満 (12-17 歳)</th></tr><tr><th>N=115</th><th>N=13</th><th>N=11</th></tr><tr><td>AUC/投与量 [(国際単位×時間 /dL) / (国際単位 /kg)]</td><td>22.71 (20.32, 25.38) 22.94 (18.71, 28.11)</td><td>28.53 (24.47, 33.27) 28.50 (24.43, 33.23)</td><td>29.50 (25.13, 34.63)</td></tr><tr><td>t_{1/2} (時間)</td><td>66.49 (55.86, 79.14) 63.61 (42.09, 96.14)</td><td>70.34 (60.95, 81.17) 70.43 (61.05, 81.24)</td><td>82.22 (72.30, 93.50)</td></tr><tr><td>CL (mL/時間/kg)</td><td>4.37 (3.90, 4.89) 4.36 (3.56, 5.34)</td><td>3.51 (3.01, 4.09)</td><td>3.39 (2.89, 3.98)</td></tr><tr><td>MRT (時間)</td><td>83.65 (71.76, 97.51) 79.00 (60.37, 103.38)</td><td>82.46 (72.65, 93.60) 82.51 (72.72, 93.63)</td><td>93.46 (81.77, 106.81)</td></tr><tr><td>V_{ss} (mL/kg)</td><td>365.1 (316.2, 421.6) 344.4 (276.4, 429.2)</td><td>289.0 (236.7, 352.9) 289.8 (237.5, 353.5)</td><td>316.8 (267.4, 375.5)</td></tr><tr><td>上昇値 [(国際単位 /dL) / (国際単位 /kg)]</td><td>0.59 (0.52, 0.68) (0.49, 0.71)</td><td>0.72 (0.61, 0.84)</td><td>0.85 (0.68, 1.06)</td></tr></table> ¹凝固一段法による測定	薬物動態パラメータ 幾何平均値 (95% CI)	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 歳-18 歳未 満 (12-17 歳)	N=11 5	N=13	N=11	AUC/投与量 [(国際単位×時間 /dL) / (国際単位 /kg)]	22.71 (20.32, 25.38) 22.94 (18.71, 28.11)	28.53 (24.47, 33.27) 28.50 (24.43, 33.23)	29.50 (25.13, 34.63)	t _{1/2} (時間)	66.49 (55.86, 79.14) 63.61 (42.09, 96.14)	70.34 (60.95, 81.17) 70.43 (61.05, 81.24)	82.22 (72.30, 93.50)	CL (mL/時間/kg)	4.37 (3.90, 4.89) 4.36 (3.56, 5.34)	3.51 (3.01, 4.09)	3.39 (2.89, 3.98)	MRT (時間)	83.65 (71.76, 97.51) 79.00 (60.37, 103.38)	82.46 (72.65, 93.60) 82.51 (72.72, 93.63)	93.46 (81.77, 106.81)	V _{ss} (mL/kg)	365.1 (316.2, 421.6) 344.4 (276.4, 429.2)	289.0 (236.7, 352.9) 289.8 (237.5, 353.5)	316.8 (267.4, 375.5)	上昇値 [(国際単位 /dL) / (国際単位 /kg)]	0.59 (0.52, 0.68) (0.49, 0.71)	0.72 (0.61, 0.84)	0.85 (0.68, 1.06)	【薬物動態】の改訂理由 (1) 記載整備のため、本項目内の各表の項目名を「薬物動態パラメータ平均値」から「薬物動態パラメータ幾何平均値」に変更しました。 (2) 小児臨床試験の治験総括報告書が最終化されたことから、2.小児 (外国人) の薬物動態パラメータを更新しました。
薬物動態パラメータ 幾何平均値 (95% CI)	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 歳-18 歳未 満 (12-17 歳)																																
	N=11 5	N=13	N=11																																	
AUC/投与量 [(国際単位×時間 /dL) / (国際単位 /kg)]	22.71 (20.32, 25.38) 22.94 (18.71, 28.11)	28.53 (24.47, 33.27) 28.50 (24.43, 33.23)	29.50 (25.13, 34.63)																																	
t _{1/2} (時間)	66.49 (55.86, 79.14) 63.61 (42.09, 96.14)	70.34 (60.95, 81.17) 70.43 (61.05, 81.24)	82.22 (72.30, 93.50)																																	
CL (mL/時間/kg)	4.37 (3.90, 4.89) 4.36 (3.56, 5.34)	3.51 (3.01, 4.09)	3.39 (2.89, 3.98)																																	
MRT (時間)	83.65 (71.76, 97.51) 79.00 (60.37, 103.38)	82.46 (72.65, 93.60) 82.51 (72.72, 93.63)	93.46 (81.77, 106.81)																																	
V _{ss} (mL/kg)	365.1 (316.2, 421.6) 344.4 (276.4, 429.2)	289.0 (236.7, 352.9) 289.8 (237.5, 353.5)	316.8 (267.4, 375.5)																																	
上昇値 [(国際単位 /dL) / (国際単位 /kg)]	0.59 (0.52, 0.68) (0.49, 0.71)	0.72 (0.61, 0.84)	0.85 (0.68, 1.06)																																	
2017 年 2 月	【使用上の注意】 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、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。]	【使用上の注意】改訂理由 5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 動物実験において胎盤通過が認められていることから、注意喚起のため追記することとした。																																		

改訂年月	改訂内容 (<u> </u> 部追記、 <u> </u> 部削除)	改訂理由																										
2018 年 6 月	3. 副作用 (1) 重大な副作用（類薬） ⇒ショック、アナフィラキシー（頻度不明） 他の凝固因子製剤においてショック、アナフィラキシー関連事象が報告されている。ショック、アナフィラキシー関連事象があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常蕁麻疹、悪寒、血管浮腫、呼吸困難、血圧低下、頻脈等の症状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。[「重要な基本的注意」の項参照] (2) 重大な副作用（類薬） ⇒血栓塞栓症 略	改訂理由：市販後においてアナフィラキシーの副作用が集積されたことから、薬生安指示（平成 30 年 6 月 5 日）により「重大な副作用」の「ショック、アナフィラキシー」の項より類薬との記載を削除し、内容の追記を行いました。																										
2018 年 9 月	9. その他の注意 (1) <u>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⁴⁾。</u> (2) <u>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⁴⁾⁵⁾。</u>	改訂理由：（自主改訂）海外におけるネフローゼ症候群の発現に関する報告に基づき追記することといたしました。																										
2018 年 12 月	【使用上の注意】 3. 副作用 (1) (2) 略 (3) その他の副作用^{注2)} <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">器官別大分類</th><th colspan="2">頻度</th></tr> <tr> <th>1%～2%未満</th><th>1%未満</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい、味覚異常</td></tr> <tr> <td>胃腸障害</td><td>口の錯感覚</td><td>呼気臭</td></tr> <tr> <td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td></td><td>疲労、注入部位疼痛</td></tr> <tr> <td>心臓障害</td><td></td><td>動悸</td></tr> <tr> <td>腎および尿路障害</td><td>閉塞性尿路疾患</td><td>血尿、腎仙痛</td></tr> <tr> <td>血管障害</td><td></td><td>低血圧</td></tr> <tr> <td>代謝および栄養障害</td><td></td><td>食欲減退</td></tr> </tbody> </table> 注2) 終了した2つの臨床試験、及び継続中の1つの臨床試験における安全評価対象 153 例中に発現した副作用を記載	器官別大分類	頻度		1%～2%未満	1%未満	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	【使用上の注意】改訂理由 3.副作用 (3)その他の副作用：脚注）継続試験終了に伴い当該試験結果を反映した CCDS が改訂されたため。
器官別大分類	頻度																											
	1%～2%未満	1%未満																										
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																										

改訂年月	改訂内容 (<u> </u> 部追記、 <u> </u> 部削除)	改訂理由																																							
2021 年 10 月	11. 3副作用 (略) 11. 2-(3)その他の副作用 <table><tr><th rowspan="2">器 官 別 大 分 類</th><th colspan="3">頻 度</th></tr><tr><th>1～2%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>神 経 系 障 害</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい、 味覚異常</td><td></td></tr><tr><td>胃 腸 障 害</td><td>口の錯感覚</td><td>呼気臭</td><td></td></tr><tr><td>一般・全身障害および 投与部位の状態</td><td></td><td>疲労、注入部 位疼痛</td><td></td></tr><tr><td>心 臓 障 害</td><td></td><td>動悸</td><td></td></tr><tr><td>腎および尿路障害</td><td>閉塞性尿路疾 患</td><td>血尿、腎仙痛</td><td></td></tr><tr><td>血 管 障 害</td><td></td><td>低血圧</td><td></td></tr><tr><td>代 謝 お よ び 栄 養 障 害</td><td></td><td>食欲減退</td><td></td></tr><tr><td><u>血 液 お よ び リンパ系障害</u></td><td></td><td></td><td><u>第IX因子抑制</u></td></tr></table>	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		<u>血 液 お よ び リンパ系障害</u>			<u>第IX因子抑制</u>	11.副作用の項 第IX因子抑制：国内製 造販売後に、海外臨床 試験で報告され、企業 中核データシート (Company Core Data Sheet：CCDS) が改訂 されたことに伴い、追 記いたしました。血液 凝固第IX因子製剤の 治療歴のない血友病 B 患者における海外 臨床試験〔998HB303 試験〕において 33 例 中 1 例（3.0%）に発 現が認められました。
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																																							
<u>血 液 お よ び リンパ系障害</u>			<u>第IX因子抑制</u>																																						

医薬品リスク管理計画の実施状況

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
・ 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	・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

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
・ 使用成績調査 ・ 製造販売後臨床試験 ・ 市販直後調査	・ 該当なし	・ 市販直後調査による情報提供

特定使用成績調査の概要

調査の名称：オルプロリクス静注用 250/500/1000/2000/3000/4000mg 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	本剤の臨床試験への参加有無に関わらず、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。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及び過去に第 IX 凝固因子製剤の投与を受けたことのない患者も含む。
実施期間	2014 年 9 月 9 日～2019 年 9 月 8 日
目標症例数	100 例
観察期間	各患者 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	調査の詳細な報告書：添付資料 2.5. 実施計画書の変更：オルプロリクスの周術期での使用情報を収集するため、報告書の付録に添付の通り、2015 年 6 月 22 日に実施計画書を改訂し、調査項目に手術情報を追加した。

製造販売後データベース調査の概要

実施した製造販売後データベース調査はない。

製造販売後臨床試験の概要

通知に基づき、2022/12/9 に医薬品リスク管理計画書を変更し、治療歴のある血友病 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 rFIXFc の長期安全性及び有効性を評価することと、第 III 相主要試験 (998HB102) 及び小児試験 (9HB02PED) 又は他の rFIXFc 試験 (親試験) からの被験者に rFIXFc による治療を継続させるための製造販売後臨床試験 (9HB01EXT) を医薬品リスク管理計画書から削除した。

追加のリスク最小化活動の概要

活動の名称：市販直後調査による情報提供	
目的	医療機関に対し、確実な情報提供、注意喚起等を行い、診療における本剤の適正使用に関する理解を促すとともに、医療機関からの重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施することにより、副作用等の健康被害を最小限にするため。
安全性検討事項	—
具体的な方法	本剤納入前に医療機関に対して、本剤の説明を行った。また因果関係が疑われる重篤な副作用等が発現した場合には速やかにサノフィ社に報告することについて協力依頼を行った。納入後 2 ヶ月間は概ね 2 週間に 1 回の頻度で、その後も調査期間中は 1 ヶ月に 1 回の頻度で同様の協力依頼を行い、注意喚起を行った。
実施期間	本剤販売開始日から 6 ヶ月間（2014 年 9 月 9 日～2015 年 3 月 8 日）
備考	

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}
総数	59	104	33	52	30	52
感染症および寄生虫症	5	15	2	5	3	10
Ｃ型肝炎	1	1	1	1	0	0
インフルエンザ	1	1	0	0	1	1
上咽頭炎	2	6	0	0	2	6
肺炎	1	1	0	0	1	1
敗血症	1	1	1	1	0	0
ブドウ球菌感染	1	2	1	2	0	0
細菌性肺炎	1	1	0	0	1	1
医療機器関連感染	1	1	1	1	0	0
処置後感染	1	1	0	0	1	1
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1	1	1	1	0	0
肺の悪性新生物	1	1	1	1	0	0
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
出血性素因	1	1	1	1	0	0
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
低蛋白血症	1	1	1	1	0	0
高脂血症	1	1	0	0	1	1
神経系障害	3	3	2	2	1	1
感覚鈍麻	1	1	0	0	1	1
脳室内出血	1	1	1	1	0	0
くも膜下出血	1	1	1	1	0	0
血管障害	14	14	10	10	4	4
出血	13	13	9	9	4	4
側副血行	1	1	1	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	4	1	1	2	3
喘息	1	1	0	0	1	1
鼻出血	1	1	0	0	1	1
上気道の炎症	1	1	0	0	1	1
気縦隔症	1	1	1	1	0	0
胃腸障害	7	12	5	8	3	4
便秘	1	1	0	0	1	1
出血性腸憩室	1	1	1	1	0	0
胃潰瘍	1	1	1	1	0	0
胃腸出血	3	3	2	2	1	1
メレナ	1	2	1	2	0	0
悪心	1	1	0	0	1	1
脾仮性嚢胞	1	1	1	1	0	0

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}	症例数	件数 ^{注2)}
嘔吐	1	1	0	0	1	1
痔出血	1	1	1	1	0	0
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
そう痒症	1	1	0	0	1	1
発疹	1	1	0	0	1	1
蕁麻疹	1	1	0	0	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
筋肉内出血	1	1	1	1	0	0
四肢痛	1	1	0	0	1	1
変形性脊椎症	1	1	1	1	0	0
腎および尿路障害	5	8	3	5	3	3
腎炎	1	1	1	1	0	0
ネフローゼ症候群	2	2	2	2	0	0
蛋白尿	4	4	1	1	3	3
腎出血	1	1	1	1	0	0
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
血友病性偽腫瘍	1	1	1	1	0	0
浮腫	1	1	0	0	1	1
腫脹	1	1	0	0	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
骨折	1	1	0	0	1	1
頭部損傷	1	1	0	0	1	1
靱帯捻挫	1	1	0	0	1	1
挫傷	2	2	0	0	2	2
外傷性出血	1	2	0	0	1	2
術後イレウス	1	1	0	0	1	1
皮膚裂傷	1	1	0	0	1	1

MedDRA/J Version Number (25.0)

注1) 各副作用等の種類の「総数」「重篤」「非重篤」の「症例数」については、それぞれを計算した。「総数」の「件数」については、「重篤」と「非重篤」の和とした。

注2) 同一症例において、基本語（PT）が同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

副作用等の種類		副作用・感染症の症例報告を行った症例件数											
		第1回	第2回	第3回	第4回	第5回	第6回	第7回	第8回	第9回	第10回	2022/3/20 ～2022/7/3	再審査期間中 の合計
出荷 数量	500国際単位 (バイアル)												
	1000国際単位 (バイアル)												
	2000国際単位 (バイアル)												
	3000国際単位 (バイアル)												
	4000国際単位 (バイアル)	-	-	-	-	-							

過去の報告で集計された事例のうち、今回の調査期間中に報告対象外/取り下げとなったものがあります。

MedDRA/J Version Number (25.0)

(調査期間)

- 第1回: 2014年7月4日 ～ 2014年9月19日
- 第2回: 2014年9月20日 ～ 2015年3月19日
- 第3回: 2015年3月20日 ～ 2015年9月19日
- 第4回: 2015年9月20日 ～ 2016年3月19日
- 第5回: 2016年3月20日 ～ 2017年3月19日
- 第6回: 2017年3月20日 ～ 2018年3月19日
- 第7回: 2018年3月20日 ～ 2019年3月19日
- 第8回: 2019年3月20日 ～ 2020年3月19日
- 第9回: 2020年3月20日 ～ 2021年3月19日
- 第10回: 2021年3月20日 ～ 2022年3月19日

安全性解析対象症例数	183例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	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	-	-
特定されたリスク	-	-
インヒビター※1	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症、アナフィラキシー※2	0 (0.0)	0 (0.0)
潜在的リスク	-	-
血栓塞栓症※3	0 (0.0)	0 (0.0)

※1: 下記MedDRA term

コード	PT日本語	PT英語
10051778	第IX因子抑制	Factor IX inhibition
10058032	抑制抗体	Inhibiting antibodies
10073771	抑制抗体陽性	Inhibiting antibodies positive
10058063	中和抗体	Neutralising antibodies
10064980	中和抗体陽性	Neutralising antibodies positive
10076778	抗第IX因子抗体増加	Anti factor IX antibody increased
10058748	抗第IX因子抗体陽性	Anti factor IX antibody positive

※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) 下の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)

外国措置報告の状況

再審査期間中に PMDA に報告した外国措置報告はなかった。

研究報告の状況

再審査期間中に PMDA に報告した外国研究報告はなかった。

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況 (1/1)

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	183
副作用等の発現症例数	12
副作用等の発現割合	6.56%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
感染症および寄生虫症	3 (1.64)
インフルエンザ	1 (0.55)
上咽頭炎	2 (1.09)
肺炎	1 (0.55)
細菌性肺炎	1 (0.55)
処置後感染	1 (0.55)
血液およびリンパ系障害	1 (0.55)
貧血	1 (0.55)
代謝および栄養障害	1 (0.55)
高脂血症	1 (0.55)
神経系障害	1 (0.55)
感覚鈍麻	1 (0.55)
血管障害	1 (0.55)
出血	1 (0.55)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.55)
喘息	1 (0.55)
上気道の炎症	1 (0.55)
胃腸障害	2 (1.09)
胃腸出血	1 (0.55)
悪心	1 (0.55)
嘔吐	1 (0.55)
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.19)
関節痛	2 (1.09)
出血性関節症	2 (1.09)
関節腫脹	1 (0.55)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.09)
挫傷	1 (0.55)
術後イレウス	1 (0.55)