

イロクテイト静注用250  
イロクテイト静注用500  
イロクテイト静注用750  
イロクテイト静注用1000  
イロクテイト静注用1500  
イロクテイト静注用2000  
イロクテイト静注用3000  
イロクテイト静注用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



# 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 12 月 26 日 ② 2018 年 12 月 12 日	薬効分類	634
再審査期間	①2014 年 12 月 26 日 ～2022 年 12 月 25 日 ②2018 年 12 月 12 日 ～2022 年 12 月 25 日	承認番号	① イロクテイト静注用 250: 22600AMX01398000 イロクテイト静注用 500: 22600AMX01399000 イロクテイト静注用 750: 22600AMX01400000 イロクテイト静注用 1000: 22600AMX01401000 イロクテイト静注用 1500: 22600AMX01402000 イロクテイト静注用 2000: 22600AMX01403000 イロクテイト静注用 3000: 22600AMX01404000 ② イロクテイト静注用 4000: 23000AMX00841000
国際誕生日	2014 年 6 月 6 日		
販売名	イロクテイト静注用 250、同静注用 500、同静注用 750、同静注用 1000、同静注用 1500、同静注用 2000、同静注用 3000、同静注用 4000		
有効成分	エフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1 バイアル中にエフラロクトコグ アルファ（遺伝子組換え） 250 国際単位、同 500 国際単位、同 750 国際単位、同 1000 国際単位、同 1500 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	<p>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投与する。</p> <p>通常、1回体重 1kg 当たり 10～30 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。</p> <p>定期的に投与する場合、通常、1日目に体重 1kg 当たり 25 国際単位、4日目に体重 1kg 当たり 50 国際単位から開始し、以降は患者の状態に応じて、投与量は1回体重 1kg 当たり 25～65 国際単位、投与間隔は3～5日の範囲で適宜調節する。週1回の投与を行う場合は、体重 1kg 当たり 65 国際単位を投与する。</p>
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	2019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

変更の履歴

前回提出日

平成 31 年 2 月 1 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	
	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A患者の最大30%で発現するものと推定される[1、2]。累積リスクは曝露日数が40日を超えると低下することが示唆されている[3]。海外臨床試験及び市販後において認められたため。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： <b>【内容】</b> <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>1. 使用成績調査</li></ol></li></ul> <b>【選択理由】</b> 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。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： <b>【内容】</b> <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「重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起する。</li></ul> <b>【選択理由】</b> 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。
重要な潜在的リスク	
ショック、アナフィラキシー	
	重要な潜在的リスクとした理由： ショック、アナフィラキシーは、本剤の臨床試験では認められていないが、外来性のタンパク質製剤に対する免疫反応として本剤で発現する可能性が否定できないため。遺伝子組換え型第 VIII 因子濃縮製剤（rFVIII）の投与を受けた血友病 A 患者に生じるアナフィラキシー反応に関して少数の試験で報告されており[4、5、6]、他の FVIII 製剤において注意喚起されている副作用であるため。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

	<p><b>【内容】</b></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。</li> </ul> <p>1. 使用成績調査</p> <p><b>【選択理由】</b> 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> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></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」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用（類薬）」の項に記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>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、本剤の適正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 Franchini M, Lippi G. Immune tolerance induction for patients with severe hemophilia A: a critical literature review. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;32(4):439-47.
- 2 Hay C, Recht M, Carcao M, et al. Current and future approaches to inhibitor management and aversion. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32 Suppl 2:15-21.
- 3 Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia*. 2003;9(4):418-35.
- 4 Kadar JG, Schuster J, Hunzelmann N. IgE-mediated anaphylactic reaction to purified and recombinant factor VIII in a patient with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2007;13(1):104-5.
- 5 Shopnick RI, Kazemi M, Brettler DB, et al. Anaphylaxis after treatment with recombinant factor VIII. *Transfusion*. 1996;36(4):358-61.
- 6 Tsuchiya H, Shima M, Yoshioka A. Anaphylactic response to factor VIII preparations in a haemophilic child with an inhibitor of high titre during the tolerance induction. *Eur J Pediatr*. 1998;157(1):85.

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 国内外 of 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告 of 評価及び報告を行う。	
追加 of 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） of 発生、ショック、アナフィラキシー</p> <p><b>【目的】</b> 日常診療（長期使用を含む）における本剤 of 安全性及び有効性について確認し、特定使用調査又は製造販売後臨床試験 of 実施 of 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6年間<ul style="list-style-type: none"><li>登録期間： 既治療例1年間 未治療例4年間</li><li>観察期間： 既治療例1年間 未治療例2年間</li></ul></li><li>・目標症例数： 既治療例100例 未治療例20例</li><li>・対象患者：本調査 of 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 of 投与を受けた既治療 of 血液凝固第VIII因子欠乏患者、およびすべて of 未治療 of 血液凝固第VIII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VIII因子インヒビター of 有無、既往歴・合併症等）</li><li>(2) 本剤 of 投与状況</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VIII因子レベル of モニタリング、血液凝固第VIII因子インヒビター of 発生も含む）</li><li>(6) 有害事象（ショック、アナフィラキシーを含む）</li><li>(7) 有効性</li></ol></li></ul> <p><b>【実施計画 of 根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・周術期における本剤 of 投与を受けた患者、心血管系イベント of 既往歴がある患者、過去に第VIII凝固因子製剤を受けたこと of 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 of 日本人に対する安全性プロファイル of 評価を行う。</li><li>・販売後1年間で約180例 of 使用が見込まれる。中止・脱落例等を考慮すると、登録</li></ul>

	<p>期間で目標症例数の収集が可能と考えられる。</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>・安全性定期報告作成時 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 目標症例数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> <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></p> <p>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、A-LONG 試験（997HA301）、小児試験（8HA02PED）又は本剤の他の試験を完了した治療歴のある血友病A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></p> <p>血友病A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、A-LONG主要試験（997HA301）及び小児試験（8HA02PED）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>

- ・最終報告書作成時

【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】

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。

- ・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。

- ・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。

- ・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。

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
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				
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
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ヵ月後	終了	2015年11月報 告済み
使用成績調査	120 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 8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
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

通常のリスク最小化活動		
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	販売開始後6ヵ月	終了