

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

サノフィ株式会社

イロクテイト（イロクテイト静注用 250/500/750/1000/1500/2000/3000/4000）に係る  
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	イロクテイト静注用 250/500/750/1000/1500/2000/3000/4000	有効成分	エフラロクトコグ 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	634
提出年月日		2022年11月25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】
<a href="#">中和抗体（インヒビター）の発生</a>	<a href="#">ショック、アナフィラキシー</a> <a href="#">血栓塞栓症</a>	<a href="#">該当なし</a>
1.2. 有効性に関する検討事項		
<a href="#">該当なし</a>		

↓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
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>
追加の医薬品安全性監視活動
<a href="#">該当なし</a>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<a href="#">該当なし</a>

↓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
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>
追加のリスク最小化活動
<a href="#">該当なし</a>

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

会社名：サノフィ株式会社

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	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		

	<p>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

2022年3月24日

変更内容の概要：

- ① 安全性検討事項における調査・試験の実施について、使用成績調査に関する記載を削除。
- ② 追加の医薬品安全性監視活動から使用成績調査を削除
- ③ 追加の医薬品安全性監視活動から製造販売後臨床試験を削除。
- ④ 「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」内の実施状況等を更新
- ⑤ 「添付文書」を「電子添文」に記載整備（軽微変更）
- ⑥ 通知に基づく様式変更（軽微変更）

変更理由：

- ①② 使用成績調査が終了したため
- ③ 患者への薬剤提供等目的で承認後に治験から切り替えて継続実施する製造販売後臨床試験について、通知に基づく削除
- ④ 本変更届提出日時点での情報に更新したため
- ⑤ 記載整備のため（軽微変更）
- ⑥ 「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和4年3月18日付け薬生審査 発0318 第2号及び薬生安発0318第1号）に基づく様式変更のため（軽微変更）

## 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： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 臨床使用した場合の本剤のインヒビター発現に関する情報を収集するため。
	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、 <u>電子添文</u> 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。
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： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【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に関する情報を収集するため。

	<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、<u>電子添文</u>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>【選択理由】</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>
<p>血栓塞栓症</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>高い第VIII因子レベルは、増強したトロンビン生成、及び/又は後天性の活性化プロテインCレジスタンスの誘導を介し、静脈血栓症のリスクを高める可能性がある[7]。</p> <p>また市販後において（海外の臨床試験からの情報、集積された症例報告等）、血栓塞栓性の事象が発現した症例が複数例報告されている。報告された症例には中心静脈カテーテル留置や感染症・バイパス製剤の併用等の心血管のリスク因子がある患者が含まれていた。</p> <p>本剤との因果関係は明確ではないが、血栓塞栓症が発現した場合は、本剤のリスクベネフィットバランスに影響を与える可能性があることから、重要な潜在的リスクとした。</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>・ 通常医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】 臨床使用した場合の血栓塞栓症に関する情報を収集するため。</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 なし</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>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、<u>電子添文</u>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。</p>
<p>重要な不足情報</p>	
<p>該当なし</p>	

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.
- 7 Kamphuisen PW, Eikenboom JC, Bertina RM. Elevated factor VIII levels and the risk of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(5):731-8.

## 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
該当なし

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： <u>電子添文</u> 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
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	終了	作成済み(令和4年8月提出)

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		
電子添文による情報提供 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