

オーファディンカプセル
2mg, 5mg, 10 mgに係る
医薬品リスク管理計画書

アステラス製薬株式会社

(別紙様式2)

オーファディンカプセル 2mg, 5mg, 10 mgに係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	オーファディンカプセル 2mg, 5mg, 10mg	有効成分	ニチシノン
製造販売業者	アステラス製薬株式会社	薬効分類	399
提出年月日		令和4年12月20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】
眼障害	チロシン濃度上昇による影響	年齢による影響
血小板減少症・白血球減少症・顆粒球減少症	発達・認知障害	
	生殖発生毒性	
1.2. 有効性に関する検討事項		
長期投与における有効性		

↓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
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
使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
使用成績調査

↓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
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材の作成と提供
患者向け資材の作成と提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：アステラス製薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	平成 26 年 12 月 26 日	薬効分類	399
再審査期間	8 年間	承認番号	①22600AMX01383000 ②22600AMX01384000 ③22600AMX01385000
国際誕生日	2002 年 1 月 18 日		
販売名	①オーファデインカプセル 2 mg ②オーファデインカプセル 5 mg ③オーファデインカプセル 10 mg		
有効成分	ニチシノン		
含量及び剤形	①1 カプセル中ニチシノンとして 2 mg ②1 カプセル中ニチシノンとして 5 mg ③1 カプセル中ニチシノンとして 10 mg		
用法及び用量	通常、ニチシノンとして 1 日 1 mg/kg を 2 回に分割して経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 2 mg/kg を上限とする。		
効能又は効果	高チロシン血症 I 型		
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。 ・ 国内での治験症例がきわめて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。		
備考			

変更の履歴

前回提出日

令和3年6月10日

変更内容の概要：

- ① 通知に基づく様式変更。(軽微変更)
- ② 「添付文書」の文言を「電子化された添付文書」に変更。
- ③ 添付資料である患者向け資材及び医療従事者向け資材を提出。
- ④ 添付資料である使用成績調査実施計画書を改訂。

変更理由：

- ① 「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日付け薬生薬審発0318第2号・薬生安発0318第1号)に従い様式を変更したため。
- ② 添付文書の電子的な方法による提供の原則化が2021年8月1日から施行されたため。
- ③ 患者向け資材及び医療従事者向け資材について令和2年2月28日に軽微変更を行ったため。
- ④ 解析を行う項目の明確化と方法の変更のため。

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	
眼障害	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤がチロシン代謝酵素である 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ (HPPD) を阻害し、血漿中チロシン濃度が高値となると、チロシンの結晶が眼に沈着し、角膜混濁を引き起こす可能性がある。本剤の海外における臨床試験 [NTBC 試験* (年齢：中央値 7 カ月，最小値 0 カ月，最大値 21 歳)] の相補的解析において、眼関連症状とチロシン濃度上昇の統計的相関関係が認められている。眼関連症状としては、例えば重度羞明、眼の灼熱感、結膜炎、羞明及び眼痛等が生じる可能性がある。症状は患者の日常生活の制約となり、重大な影響を及ぼす可能性があるため、重要な特定されたリスクとして設定した。</p> <p>リスク集団及びリスク因子としては、本剤投与中に少なくとも 1 回、血漿中チロシン濃度の高値 (500 µmol/L 超) が認められた者。また、本剤投与開始時の年齢とともにリスクが上昇する。</p> <p>NTBC 試験では、29/291 例で高チロシン血症関連眼疾患が報告された (発現率 3.0/100 患者年，95% CI [2.0, 4.3])。NTBC 試験では、大多数の事象が非重篤 (68/69 件) であり、大半の患者 (38/69 件) が回復したと報告されている。これらは本剤投与と関連があると判断された。NTBC 試験では重症度のグレード判定が行われていない。</p> <p>海外における市販後の調査では、SOC で眼障害と分類された高チロシン血症関連眼疾患の有害事象は 63 件 (932 件中) 報告されている。大半は非重篤であり (57/63 件)，これらの有害事象のうち 30 件が転帰不明，20 件が未回復，11 件が回復，2 件が軽快であった。</p> <p>*：日本人の高チロシン血症 I 型患者 1 例を含む医師主導型として開始された臨床試験</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">・ 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、使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の眼障害の発現状況及び重篤度を詳細に把握するため。</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">・ 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書の「重要な基本的注意」，「重大

	<p>な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与前、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。</p> <p>・追加のリスク最小化活動として、医療従事者及び患者向け資材を作成し提供する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>眼障害に関する情報を、医療関係者及び患者に対して確実に提供し、適正な使用がなされるよう理解を促すため。</p>
<p>血小板減少症・白血球減少症・顆粒球減少症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>血小板減少症は、遺伝性高チロシン血症 I 型 (HT-1) において、原疾患による臨床症状の一つとして知られる事象であるが、海外における臨床試験 [NTBC 試験* (年齢：中央値 7 カ月，最小値 0 カ月，最大値 21 歳)] において 3/291 例で 3 件の重篤な事象が報告され、本剤投与との因果関係が否定できないことから、重要な特定されたリスクとして設定した。</p> <p>海外における市販後の調査では、血小板減少症の事象は 2 件 (932 件中) の重篤な事象が報告されている。</p> <p>白血球減少症／顆粒球減少症の発現に関して考えられる機序は特定されていない。</p> <p>NTBC 試験では、7/291 例で 8 件の白血球減少症／顆粒球減少症が報告された (発現率 0.7/100 患者年，95% CI [0.3, 1.5])。NTBC 試験において重篤な事象は報告されなかった。事象の大半 (6/8 件) が回復と報告された。これらの有害事象は本剤投与との因果関係が否定できないと判定された。NTBC 試験では重症度のグレード判定は行われていない。</p> <p>海外における市販後の調査では、白血球減少症／顆粒球減少症の事象は 8 件 (932 件中) 報告されている。</p> <p>海外における市販後に報告された事象の大半は非重篤であった (5/8 件)。8 件中 3 件は回復，残る 5 件は未回復又は不明と報告された。</p> <p>白血球減少症及び特に顆粒球減少症は、感染症のリスクを高める。重症度及び重篤度は、感染症の種類及び局在部位並びに顆粒球減少症の程度により異なると考えられる。</p> <p>報告された事象の大半は非重篤であったが、HT-1 の症状としては報告されないこと、及び本剤投与との因果関係が否定できないことから、重要な特定されたリスクとして設定した。</p> <p>*：日本人の高チロシン血症 I 型患者 1 例を含む医師主導型として開始された臨床試験</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> <p>・通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>・追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の血小板減少症・白血球減少症・顆粒球減少症の発現状況及び重篤度を詳細に</p>

	<p>把握するため。</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">・通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。・追加のリスク最小化活動はなし。 <p>【選択理由】</p> <p>血小板減少症・白血球減少症・顆粒球減少症に関する情報を、医療関係者に対し確実に提供し、適正な使用がなされるよう理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク

チロシン濃度上昇による影響

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤投与例でのチロシン濃度は、本剤投与を受けていない HT-1 患者におけるチロシン濃度よりも高い。本剤はチロシン代謝酵素である HPPD を阻害するため、チロシンの蓄積の原因となる。

海外における臨床試験 (N=291) [NTBC 試験* (年齢：中央値 7 カ月，最小値 0 カ月，最大値 21 歳)] では、チロシン濃度の上昇は有害事象とは見なされなかったため、報告されなかった。したがって、NTBC 試験に基づく重篤度又は転帰の情報は得られていない。

海外において市販後は、EMA との合意に基づいて実施中のニチシノン積極的調査プログラム (Orfadin Active Surveillance Program ; OAS) の一環として、2011 年からチロシン濃度上昇を継続的に追跡しており、報告されたチロシン濃度上昇の事象の大多数はこのプログラムから得られたものである。OAS 報告においてチロシン濃度の 500 µmol/L を超えた場合は、随伴症状の有無を問わず、Swedish Orphan Biovitrum 社にて有害事象と判断された。

チロシン濃度上昇の海外における市販後報告の大多数は非重篤であった (197/199 件)。大半の症例の転帰は不明又は未回復であった (193/199 件)。

本剤の全投与例において血漿中チロシン濃度の上昇が発現し、角膜混濁 (高チロシン血症関連眼症状)、発達・認知障害のリスクを引き起こす可能性があり、その他、皮膚障害等のリスクを引き起こす可能性があることから、チロシン濃度上昇による影響を重要な潜在的リスクとして設定した。

*：日本人の高チロシン血症 I 型患者 1 例を含む医師主導型として開始された臨床試験

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、使用成績調査を実施する。

【選択理由】

製造販売後のチロシン濃度上昇による影響の発現状況及び重篤度を詳細に把握するため。

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、電子化された添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動はなし。

【選択理由】

	<p>血漿中チロシン濃度上昇による影響に関する情報を、医療関係者に対し確実に提供し、適正な使用がなされるよう理解を促すため。</p>
<p>発達・認知障害</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤はチロシン代謝酵素である HPPD を阻害し、その結果、チロシンが蓄積するため、認知障害のリスクが高まる可能性がある。</p> <p>本剤の海外における臨床試験 [NTBC 試験* (年齢：中央値 7 カ月，最小値 0 カ月，最大値 21 歳)] においては、発達・認知障害の事象は報告されていない。</p> <p>海外における市販後は、発達・認知障害の有害事象が 25 報 27 件報告されており、大半が非重篤であった (23/27 件)。転帰は、軽快と報告された 1 件の有害事象以外はすべて、不明又は未回復と報告されている。</p> <p>発達・認知障害の発生原因は明確ではないが、認知障害の症状は、リスク／ベネフィットバランスに重大な影響を及ぼすと考えられるため重要な潜在的リスクとして設定した。</p> <p>*：日本人の高チロシン血症 I 型患者 1 例を含む医師主導型として開始された臨床試験</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"> ・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、使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の発達・認知障害の発現状況を把握するため。</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> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>現状、リスクが特定されていないため特記すべきリスク最小化活動はない。製造販売後の副作用の発現状況に応じてリスク最小化活動を検討する。</p>
<p>生殖発生毒性</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>動物実験 (ウサギ) において、ヒトの臨床用量を下回る用量 (体表面積比に基づいたヒト等価用量) で催奇形作用 (骨格異常，膈ヘルニア，腹壁破裂) が報告されている。また，動物実験 (マウス) では、ヒトの臨床用量を下回る用量 (体表面積比に基づいたヒト等価</p>

	<p>用量)で胎児毒性(骨化遅延)が報告されていることから、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回ると判断される場合にのみ投与する必要があることから設定した。</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"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の安全性監視活動として、使用成績調査に登録された妊婦・授乳婦における安全性について確認する。 <p>【選択理由】</p> <p>生殖発生毒性のヒトでの発生状況を把握するため。</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"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与前の注意について記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者及び患者向け資材を作成し提供する。 <p>【選択理由】</p> <p>動物における生殖発生毒性に関する情報を、医療関係者及び患者に対して確実に提供し、適正な使用がなされるよう理解を促すため。</p>

重要な不足情報

年齢による影響

重要な不足情報とした理由：

本剤は診断後可能な限り早期に投与を開始する必要があること及び、患者の大多数が小児及び青年であることから、成人及び高齢者への投与情報がほぼ得られていない。眼障害に関しては小児期に限定されたデータではあるが本剤の投与開始時年齢と共にリスクが上昇することが報告されており、眼障害以外に本剤の安全性に年齢が及ぼす影響について十分な情報が得られていないため。

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
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。

【選択理由】

年齢による影響を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

なし

【選択理由】

現状、リスクが特定されていないため特記すべきリスク最小化活動はない。製造販売後の副作用の発現状況に応じてリスク最小化活動を検討する。

1.2 有効性に関する検討事項

長期投与における有効性
有効性に関する検討事項とした理由： 本剤は、長期間使用することが想定されるが、国内における長期使用時の有効性に関する情報が得られていないため。なお、本剤の海外における臨床試験 [NTBC 試験* (年齢：中央値 7 カ月，最小値 0 カ月，最大値 21 歳)] における最長の投与期間は 9 年であった。 *：日本人の高チロシン血症 I 型患者 1 例を含む医師主導型として開始された臨床試験
有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査
試験・調査の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用成績調査において，長期使用時の安全性とともに，有効性についても検討を行う。

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：	
副作用，文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討及び実行	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>眼障害，血小板減少症・白血球減少症・顆粒球減少症，チロシン濃度上昇による影響，発達・認知障害，生殖発生毒性，年齢による影響における安全性</p> <p>【目的】</p> <p>ニチシノンを投薬した全ての患者に対する安全性及び有効性を確認する。</p> <p>【実施計画案】</p> <p>実施期間：投与開始から7年間 目標症例数：観察期間（最長7年）、全例（推定8例） 重点調査項目：眼障害，血小板減少症・白血球減少症・顆粒球減少症，チロシン濃度上昇による影響，発達・認知障害 なお，契約 of 成立時期に関わらず，本剤が投薬された全症例を契約する。 全例調査確認は医療機関ごとに年に1回，本剤が使用されている患者全例 of 確認を医師に依頼する。医師は確認の上，間違いがない場合には全例確認書に署名，捺印する。</p> <p>【実施計画 of 根拠】</p> <p>実施期間：再審査期間中、可能な限り長期使用 of データを収集するため、最長7年とした。 目標症例数：観察期間7年間に本剤が使用される現在投薬中 of 1例，新規患者は2年に1例，短期に投薬される患者は1年に2例とし合計16例と推定され、調査への協力を得られる医療機関が50%であると仮定し8例と推定した。 本剤は希少疾病用医薬品であり，本剤投与症例が限られていることから，本調査において可能な限り of 症例を集積し，安全性・有効性を確認することとした。</p> <p>【節目となる予定 of 時期及びその根拠】</p> <p>最終報告書作成時 安全性定期報告時。安全情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動 of 結果に基づいて実施される可能性 of ある追加 of 措置及びその開始 of 決定基準】</p> <p>節目となる時期に，以下 of 内容を含めた，医薬品リスク管理計画書 of 見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項 of 有無も含めて，本調査 of 計画内容 of 変更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 of 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

使用成績調査	
	「2 医薬品安全性監視計画の概要」の項の使用成績調査を参照。

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：	
<p>電子化された添付文書による情報提供 患者向医薬品ガイドによる情報提供</p>	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 眼障害，生殖発生毒性</p> <p>【目的】 本剤による副作用について，医療従事者の確実な理解を促すため。</p> <p>【具体的な方法】 納入時にMRが提供，説明し，患者指導及び資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性のある更なる措置】 定期報告時及び調査結果が得られた各時点において，「眼障害，生殖発生毒性」に関連する有害事象の重篤性，発現件数および本剤の販売状況を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，配布方法等の実施方法の見直し，追加の資材作成等を検討する。</p> <p>【報告の予定時期】 安全性定期報告時</p>
患者向け資材の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 眼障害，生殖発生毒性</p> <p>【目的】 本剤による副作用について，患者の確実な理解を促すため。</p> <p>【具体的な方法】 医療機関へMRが提供，説明し，患者への提供及び本資材を活用した患者指導を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性のある更なる措置】 定期報告時及び調査結果が得られた各時点において，「眼障害，生殖発生毒性」に関連する有害事象の重篤性，発現件数および本剤の販売状況を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，配布方法等の実施方法の見直し，追加の資材作成等を検討する。</p> <p>【報告の予定時期】 安全性定期報告時</p>

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，文献・学会情報，外国措置報告，全例調査より報告される有害事象症例の評価。				
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	作成済み（2015年12月提出）
使用成績調査	該当せず	・安全性定期報告時 ・8年（最終報告書作成時）	実施中	開始後8年（最終報告書作成時）

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
使用成績調査	該当せず	・安全性定期報告時 ・8年（最終報告書作成時）	実施中	・開始後8年（最終報告書作成時）

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子化された添付文書による情報提供 患者向医薬品ガイドによる情報提供		
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	販売開始後6ヵ月間	終了
患者向け資材の作成と提供	安全性定期報告時	実施中
医療従事者向け資材の作成と提供	安全性定期報告時	実施中