

イデルビオン静注用 250
イデルビオン静注用 500
イデルビオン静注用 1000
イデルビオン静注用 2000
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の責任は、CSLベーリング株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

CSL ベーリング株式会社

イデルビオン(イデルビオン静注用 250/500/1000/2000)に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	イデルビオン静注用 250/500/1000/2000	有効成分	アルブトレペノナコグ アルファ (遺伝子組換え)
製造販売業者	CSL ベーリング株式会社	薬効分類	876349
提出年月		平成28年10月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
インヒビターの発生	3	ショック、アナフィラキシー	4	該当なし	5
		血栓塞栓症	5		
1.2. 有効性に関する検討事項		頁			
該当なし		6			

↓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	頁
通常の医薬品安全性監視活動	
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行	7
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	7
使用成績調査	7
製造販売後臨床試験（継続投与試験）	8
3. 有効性に関する調査・試験	頁
該当なし	9

↓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	頁
通常のリスク最小化活動	
添付文書及び患者向け医薬品ガイドによる情報提供	10
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査	10

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 10 月 26 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都江東区東雲一丁目 7 番 12 号

KDX 豊洲グランスクエア

氏名：CSL ベーリング株式会社

代表取締役社長

モランジュ・ジャン・マルク・ジュール

標記について次の通り提出します。

品目の概要			
承認年月日	2016 年 9 月 28 日	薬効分類	876349
再審査期間	8 年間	承認番号	① 22800AMX00692 ② 22800AMX00693 ③ 22800AMX00694 ④ 22800AMX00695
国際誕生日	2016 年 1 月 26 日		
販売名	① イデルビオン静注用 250 ② イデルビオン静注用 500 ③ イデルビオン静注用 1000 ④ イデルビオン静注用 2000		
有効成分	アルブトレペノナコグ アルファ (遺伝子組換え)		
含量及び剤型	1 バイアル中、①アルブトレペノナコグ アルファ (遺伝子組換え) 250 国際単位、②同 500 国際単位、③同 1000 国際単位、④同 2000 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、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 35～50 国際単位を 7 日に 1 回投与する。また、患者の状態に応じて、体重 1kg 当たり 75 国際単位の 14 日に 1 回投与に変更することもできる。なお、いずれの投与間隔においても投与量は適宜調節するが、1 回体重 1kg 当たり 75 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		
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			

変更の履歴
前回提出日 該当せず
変更内容の概要： 該当せず
変更理由： 該当せず

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	
インヒビターの発生	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>治療歴のある血友病 B 患者（小児・成人）を対象とした臨床試験（2001 試験、2004 試験、3001 試験及び 3002 試験）において、第 IX 因子に対するインヒビターの発生は認められていない。現在進行中の継続試験（3003 試験）においても、FIX 製剤による治療歴のある患者ではインヒビターの発生は認められていないが、FIX 製剤による治療歴のない患者（PUP）では、本薬が投与された 3 例中 1 例でインヒビターの発生が報告されている（2015 年 7 月 28 日データカットオフ時点）。インヒビターの発生により本剤の薬効低下又は欠如に至った場合、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼすと考えられるため、重要な特定されたリスクに設定した。</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">1. 市販直後調査2. 使用成績調査3. 製造販売後臨床試験（継続投与試験） <p>【選択理由】</p> <p>市販直後の副作用等の発現状況を迅速に把握するとともに、本剤の使用実態下におけるインヒビターの発生の発現状況、患者背景に関する情報を幅広く収集するため。なお、インヒビターの発生の発現が認められた場合には、自発報告・使用成績調査の症例を含め可能な限り詳細な情報を収集するとともに、本剤の安全性について評価・検討を行う。</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、添付文書の「重要な基本的注意」、「その他の副作用」の項及び「患者向医薬品ガイド」に記載して注意喚起する。・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<p>市販直後調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後におけるインヒビターの発生に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク	
ショック、アナフィラキシー	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>治療歴のある血友病 B 患者（小児・成人）を対象とした臨床試験（2001 試験、2004 試験、3001 試験及び 3002 試験）において、重度の過敏症反応（ショック、アナフィラキシー）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投与により発現する可能性が否定できない。また、血友病 B 患者に第 IX 因子製剤（血漿由来及び遺伝子組換え）が投与された場合に全体の 3.9%（7 例/180 例）に中等度又は重度のアレルギー反応が認められたとの報告がある（Recht, 2011）。ショック、アナフィラキシーが発現した場合は生命を脅かす可能性があることから、重要な潜在的リスクに設定した。</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"> 1. 市販直後調査 2. 使用成績調査 3. 製造販売後臨床試験（継続投与試験） <p>【選択理由】</p> <p>市販直後の副作用等の発現状況を迅速に把握するとともに、本剤の使用実態下におけるショック、アナフィラキシーの発現状況、患者背景に関する情報を幅広く収集するため。なお、ショック、アナフィラキシーの発現が認められた場合には、自発報告・使用成績調査の症例を含め可能な限り詳細な情報を収集するとともに、本剤の安全性について評価・検討を行う。</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、添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「その他の副作用」の項及び「患者向医薬品ガイド」に記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <p style="margin-left: 2em;">市販直後調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後におけるショック、アナフィラキシーに関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

血栓塞栓症

重要な潜在的リスクとした理由：

治療歴のある血友病 B 患者（小児・成人）を対象とした臨床試験（2001 試験、2004 試験、3001 試験及び 3002 試験）において、血栓塞栓症は認められていないが、本剤を含む血液凝固因子製剤の薬理作用として血栓関連事象があらわれる可能性が否定できない。血栓塞栓関連事象が発現した場合、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼすと考えられるため、重要な潜在的リスクに設定した。

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、以下を実施する。
 1. 市販直後調査
 2. 使用成績調査
 3. 製造販売後臨床試験（継続投与試験）

【選択理由】

市販直後の副作用等の発現状況を迅速に把握するとともに、本剤の使用実態下における血栓塞栓症の発現状況、患者背景に関する情報を幅広く収集するため。なお、血栓塞栓症の発現が認められた場合には、自発報告・使用成績調査の症例を含め可能な限り詳細な情報を収集するとともに、本剤の安全性について評価・検討を行う。

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、添付文書の「慎重投与」、「重大な副作用」の項及び「患者向医薬品ガイド」に記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

市販直後調査

【選択理由】

臨床試験及び製造販売後における血栓塞栓症に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

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

Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, Musso R, Janco R, Neuman WR. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia*. 2011;17:494-499.

EMA. Workshop on “Characterisation of new clotting factor concentrates (FVIII, factor IX) with respect to potency assays used for labelling and testing of post infusion samples”. EMA/135928/2014. 12 November 2013.

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	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間： 販売開始から 6 箇月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 箇月以内
使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 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</p> <p>【目的】 日常診療（長期使用を含む）における本剤の安全性及び有効性について確認し、使用成績調査又は製造販売後臨床試験の実施の必要があるか検討する。</p> <p>【実施計画案】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 実施期間：販売開始から 6 年間 登録期間：販売開始から 4 年間 観察期間：各患者 2 年間 ・ 目標症例数：70 例（ただし登録期間中に登録された全ての症例について調査票を回収する） ・ 対象患者：本調査の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 ・ 実施方法：中央登録方式 ・ 調査項目 <ul style="list-style-type: none"> (1) 患者背景（重症度、血液凝固第 IX 因子インヒビターの有無、既往歴・合併症等） (2) 本剤の投与状況（手術時投与の場合は手術に関する情報も含む） (3) 併用薬・併用療法 (4) 臨床検査（血液凝固第 IX 因子活性のモニタリング、血液凝固第 IX 因子インヒビターの測定値も含む） (5) 有害事象（ショック、アナフィラキシー、血栓塞栓症、インヒビターの発生を含む） (6) 有効性

	<p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 周術期における本剤の投与を受けた患者、過去に第 IX 凝固因子製剤を受けたことのない患者等も含め、実診療における包括的な安全性情報を収集し、本剤の日本人に対する安全性プロファイルの評価を行う。 ・ 販売後 4 年間で約 100 例の使用が見込まれる。調査契約不可施設や中止・脱落例等を考慮したとしても、4 年の登録期間で目標症例数の収集が可能と考えられる。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ 最終報告書作成時 <p>【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その開始の決定基準】</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"> ・ 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可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可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可否について検討を行う。
<p>製造販売後臨床試験（継続投与試験）</p>	
	<p>【目的】</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>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 試験デザイン：本試験（CSL654_3003）は、本剤の主要試験 CSL654_3001 試験を完了した血友病 B 患者を対象に本剤の静脈内投与を評価する多施設共同非盲検第 3b 相継続投与試験である。海外では PUP が被験者として含まれている。被験薬は、定期的投与又は出血時の補充療法として投与する。 ・ 試験対象集団：CSL654_3003 試験の日本における対象集団は「主要試験（CSL654_3001）を完了した被験者」のうち本剤の承認時まで本試験を継続している被験者 ・ 観察期間：本剤の承認後、本試験実施施設において通常診療として本剤が使用可能となるまで <p>【評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 第 IX 因子インヒビターを産生する被験者の総数。 ・ 投与間隔毎の治療を受けた特発性出血及び治療を受けた総出血の年間出血率（ABR）。

	<ul style="list-style-type: none"> ・ リードイン試験 CSL654_3001 第 2 群に参加していた被験者においては、治療を受けた特発性出血の ABR について、本治験における 14 日間隔投与の定期的投与と比較する。 ・ 被験者当たり、月毎の IU/kg で示される定期的投与中の本剤投与量。 <p>1) 有効性評価 出血エピソードの予防と治療における本剤投与の有効性。</p> <p>2) 安全性評価 安全性は以下の項目に基づいて評価する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象及び重篤な有害事象 ・ 血清生化学的検査及び血液学的検査 ・ 身体検査及びバイタルサイン ・ 第 IX 因子インヒビター ・ 本剤に対する抗体 及びチャイニーズハムスター卵巣細胞由来タンパク質抗体 <p>【実施計画の根拠】 製造販売承認時に投与継続している被験者における安全性、有効性を検討する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 最終の総括報告書作成時 <p>【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】</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"> ・ 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
	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	
リスク最小化活動の概要： 添付文書及び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	
市販直後調査	
	実施期間： 販売開始から 6 箇月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 箇月以内

5 リスク最小化計画の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 of 医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 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（継続投与試験）	該当せず	最終の総括報告書作成時	製造販売承認翌日より実施予定	最終の総括報告書作成時
市販直後調査	該当せず	販売開始から 6 箇月後	販売開始時より実施予定	販売開始から 8 箇月以内
使用成績調査	70 症例	安全性定期報告時及び調査終了時	販売開始後に実施予定	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計画		
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計画		
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	販売開始から 6 箇月後	販売開始時より実施予定