

ビプリブ点滴静注用400単位に係る 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シャイアー・ジャパン株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に利用することはできません。

シャイアー・ジャパン株式会社

ビプリブ点滴静注用 400 単位に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ビプリブ点滴静注用400単位	有効成分	ベラグルセラゼ アルファ (遺伝子組換え)
製造販売業者	シャイアー・ジャパン株式会社	薬効分類	87395
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
INFUSION-RELATED REACTION	3	抗ベラグルセラゼ アルファ抗体産生の影響	4	酵素補充療法の治療歴のない患者への投与時の安全性	5
				2型及び3型ゴーシェ病の患者への投与時の安全性	5
				小児への投与時の安全性	6
				高齢者への投与時の安全性	6
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下での長期投与の有効性	7				

↓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	頁
通常の医薬品安全性監視活動	7
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	7
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
使用成績調査	8

↓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	頁
通常のリスク最小化活動	8
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	8

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 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所: 〒100-0005 東京都千代田区丸の内 1-8-2
氏名: シャイアー・ジャパン株式会社
代表取締役社長 グレン・スノハラ 印

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	2014年7月4日	薬効分類	87395
再審査期間	10年	承認番号	22600AMX00762000
国際誕生日	2010年2月26日		
販売名	ビプリブ点滴静注用 400 単位		
有効成分	ベラグルセラゼ アルファ (遺伝子組換え)		
含量及び剤型	本剤は単回使用のガラスバイアルで提供される凍結乾燥製剤である。1バイアル当たり、ベラグルセラゼ アルファ 400 単位を含有する。		
用法及び用量	通常、ベラグルセラゼ アルファ (遺伝子組換え) として、1 回体重 1 kg あたり 60 単位を隔週点滴静脈内投与する。		
効能又は効果	ゴーシェ病の諸症状 (貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状) の改善		
承認条件	国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与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
<p>前回提出日 平成 26 年 7 月 18 日</p>
<p>変更内容の概要：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>住所の変更</u> 2. <u>「1.1 安全性検討事項」の重要な特定されたリスクおよび「5.3 リスク最小化計画の一覧」の通常のリスク最小化活動に患者向医薬品ガイドを追記。</u> 3. <u>「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の通常のリスク最小化活動の記載整備。</u> 4. <u>「1. 医薬品リスク管理計画の概要」、「2. 医薬品安全監視計画の概要」および「4 リスク最小化計画の概要」から継続投与試験（HGT-GCB-091）および市販直後調査に関する記載を削除。</u> 5. <u>「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」および「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の記載を下記のとおり変更する。</u> <ul style="list-style-type: none"> - <u>継続投与試験（HGT-GCB-091）：実施状況を「実施中」から「終了」に変更、報告書の作成予定日を「データ収集完了から 6 ヶ月以内（計画中）」から「平成 27 年 4 月提出済み」に変更。</u> - <u>使用成績調査：実施状況を「販売開始後実施予定」から「実施中」に変更。</u> - <u>市販直後調査：実施状況を「販売開始後実施予定」から「終了」に変更、報告書の作成予定日を「完了後 2 ヶ月以内」から「平成 27 年 4 月提出済み」に変更。</u> 6. <u>「5.3 リスク最小化計画の一覧」の記載を下記のとおり変更する。</u> <ul style="list-style-type: none"> - <u>市販直後調査による情報提供：実施状況を「販売開始後実施予定」から「終了」に変更。</u> - <u>医療従事者向け資材の作成と提供：実施状況を「実施予定」から「実施中」に変更。</u>
<p>変更理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>事務所の移転に伴う住所の変更。</u> 2 <u>および 3. 記載内容の整備。</u> 4 から 6. <u>継続投与試験（HGT-GCB-091）終了、使用成績調査実施中、市販直後調査終了、医療従事者に対する資材の作成と提供実施中のため、記載内容を変更。</u>

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	
INFUSION-RELATED REACTION	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内臨床試験では、infusion-related reaction がイミグルセラゼから本剤に切り替えた患者の 16.7 %（6 例中 1 例）に認められている。また、海外臨床試験では、Infusion-related reaction が治療歴のない患者の 51.9%（54 例中 28 例）及びイミグルセラゼから本剤に切り替えた患者の 22.5%（40 例中 9 例）に認められている。ほとんどの infusion-related reaction の重症度は軽度又は中等度であった。本剤との因果関係が否定できない重篤なアナフィラキシーが 1 例認められている。</p> <p>以上のように、国内外の臨床試験において infusion-related reaction が高頻度に認められていること、重篤なアナフィラキシーも 1 例認められていることから、infusion-related reaction を、重要な特定されたリスクとした。</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">• 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 <p>【選択理由】</p> <p>Infusion-related reaction の発現状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</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、添付文書の重要な基本的注意、重大な副作用の項、およ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 医療従事者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>Infusion-related reaction に発現状況や具体的な処置内容を医療従事者に確実に情報提供し、適切な使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク	
抗ベラグルセラゼ アルファ抗体産生の影響	
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の臨床試験の参加患者合計 283 例を対象に抗ベラグルセラゼ アルファ抗体の産生について検討された。この 283 例中では 3 例（1.1%）が抗ベラグルセラゼ アルファ抗体を産生した（うち 2 例では、IgG 抗体の産生、中和活性が確認されている）。3 例中 1 例は酵素補充療法の治療歴のない患者、2 例はイミグルセラゼからの切替え患者であった。この 3 例において抗体産生による有効性の欠如や安全性の問題は認められていない。</p> <p>また、海外市販後において、現在まで、抗体産生により有効性の減弱や安全性の問題が発生したことを示す例は報告されていない。しかし、本剤投与時に抗体産生が認められていること、国内外における臨床試験の検討例数は限られていることから、抗体産生が本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼすリスクは否定できないので、重要な潜在的なリスクに設定する。</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 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>抗ベラグルセラゼ アルファ抗体産生の発現状況をより詳細に把握し、安全性又は有効性への影響を確認するため。</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、添付文書の重要な基本的注意、重大な副作用の項に記載して注意喚起する。 ● 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>【選択理由】</p> <p>抗体産生の発現状況や抗体検査方法を医療従事者に確実に情報提供し、適切な使用に関する理解を促すため。</p>	

重要な不足情報	
酵素補充療法の治療歴のない患者への投与時の安全性	
<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>市販後には酵素補充療法の治療歴のない患者にも本剤の使用が想定される。しかし、国内臨床試験には治療歴のない患者が登録されていなかったため。海外臨床試験では、治療歴のない患者における安全性プロファイルはイミグルセラゼから本剤に治療を切り替えた患者と同様であった。</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 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>酵素補充療法の治療歴のない患者を含む全症例につき、市販後の本剤の有効性および安全性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> <p>特になし</p> <p>【選択理由】</p> <p>現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られたら検討することが適切と考えた。</p>	
2型及び3型ゴーシェ病の患者への投与時の安全性	
<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>本剤は全病型のゴーシェ病患者を適応としており、市販後には2型及び3型の患者にも本剤の使用が想定される。しかしながら、海外では、本剤の適応は1型ゴーシェ病であり、2型及び3型患者における安全性データは国内臨床試験に登録された3型患者2例から入手したものに限定されているため。</p> <p>なお、2例の3型患者が国内臨床試験に登録され、3型患者を対象とした海外臨床試験（HGT-GCB-068）が実施中である。</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 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>2型及び3型ゴーシェ病の患者を含む全症例につき、市販後の本剤の有効性および安全性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> <p>特になし</p> <p>【選択理由】</p> <p>現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られたら検討することが適切と考えた。</p>	

小児への投与時の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由： 市販後では、4歳未満を含めた小児にも本剤の使用が想定されるが、国内外の臨床試験において小児への投与経験は限られており、特に4歳未満への投与経験はないため。</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 使用成績調査 <p>【選択理由】 市販後における本剤の小児ゴーシェ病患者に対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】 特になし</p> <p>【選択理由】 現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られたら検討することが適切と考えた。</p>
高齢者への投与時の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由： 市販後では、高齢者にも本剤の使用がされるが、国内外の臨床試験において高齢者の検討例数は限られているため。</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 使用成績調査 <p>【選択理由】 市販後における本剤の高齢ゴーシェ病患者に対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】 特になし</p> <p>【選択理由】 現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られたら検討することが適切と考えた。</p>

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下での長期投与の有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 本剤は長期投与される製剤である。承認時において、日本人患者に本剤を 12 ヶ月以上投与した場合のデータが入手されていないため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要ならびに選択理由： 長期投与時の有効性の検討を目的として、使用成績調査において、有効性に関する情報も収集する。</p>

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	
	<p>通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用及び文献・学会情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）</p>
追加の医薬品安全性監視活動	
	<p>使用成績調査</p>
	<p>日本における成人及び小児の 1 型、2 型及び 3 型ゴーシェ病患者を対象としたベラグルセラーゼ アルファによる酵素補充療法の使用成績調査</p> <p>【安全性検討事項】 Infusion-related reaction、抗ベラグルセラーゼ アルファ抗体産生の影響、酵素補充療法の治療歴のない患者への投与時の安全性、2 型及び 3 型ゴーシェ病の患者への投与時の安全性、小児への投与時の安全性、高齢者への投与時の安全性</p> <p>【目的】 本調査の目的は、治療歴がないか、又は他剤から切り替えた 1 型、2 型又は 3 型ゴーシェ病患者（小児及び高齢者を含む）に対する本剤の臨床使用について安全性及び有効性データを収集して解析することである。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 実施期間：2014 年第 3/4 四半期から 2022 年第 3/4 四半期まで ● 目標症例数：本剤が投与された全症例 ● 観察期間：登録は中央登録方式で行い、継続的に最長 8 年間、症例報告書でデータを収集する。（推奨評価頻度はプロトコルを参照のこと） ● 観察期間：登録は約 7 年間行うため、観察期間は最長 8 年間となる ● 優先検査項目：収集する有効性評価項目は、ヘモグロビン濃度、血小板数、肝及び脾のサイズ、骨密度等。収集する安全性評価項目は、重篤有害事象、本剤に関連した非重篤有害事象、過敏症反応及び調査期間中に発生した妊娠／授乳に関する情報等。 <p>【実施計画の根拠】</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ● 観察期間：患者は最長 8 年間（1～8 年間）の観察を受ける。過去に臨床試験（HGT-GCB-087 試験及び HGT-GCB-091 試験）で本剤投与を受けた患者で本調査に参加すれば、最長 10 年間の本剤投与による安全性及び有効性データが得られることになる。 ● 目標症例数：日本で治療を受けているゴーシェ病患者は 100 名未満と推定される。このうち約 10 名が日本で利用可能な他の製剤を用いる臨床試験に参加すると想定すると、推定症例数は 30 例（30%）と推定される。 ● 有効性及び安全性評価項目は、日本においてゴーシェ病患者の標準的な臨床管理の一環で定期的に行われていることから選択された。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 ● 最終報告書作成時：データ回収完了後 6 ヶ月以内に最終報告書を作成する。 <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>現時点では、追加の措置は考えていない。使用成績調査の結果に基づき、新規の安全性問題やリスクが特定された場合には、追加の安全性監視活動やリスク最小化のための計画を検討する。</p>
--	--

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査	
	詳細については「2.医薬品安全性監視計画の概要」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	
リスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供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	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 Infusion-related reaction、抗ベラグルセラゼ アルファ抗体産生の影響</p> <p>【目的】 本剤の安全性の包括的な情報、上記安全性検討事項に関する注意喚起及び適切な診断・治療のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】 MR が医療関係者に情報提供する。</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がある更なる措置】 安全性定期報告時及び調査結果が得られた時点において、資材配布状況、安全性検討事項の発現件数・販売量の推移を確認する。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あるいは新たな注意喚起や推奨事項が生じた場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</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 of 医薬品安全性監視活動				
副作用及び文献・学会情報等の収集・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 of 名称	節目となる症例数 / 目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
継続投与試験（HGT-GCB-091）	継続試験において、087 試験 of 患者 6 例を継続評価する。	総括報告書作成時	終了	作成済み（2015 年 4 月提出）
使用成績調査	登録期間中に治療を開始した全患者（推定患者数：30 例）	安全性定期報告書作成時 最終報告書作成時	実施中	データ収集後 6 ヶ月以内（計画中）
市販直後調査	該当せず	販売開始から 6 ヶ月後	終了	作成済み（2015 年 4 月提出）

5.2 有効性に関する調査・試験 of 計画の一覧

有効性に関する調査・試験 of 名称	節目となる症例数 / 目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
継続投与試験（HGT-GCB-091）	継続試験において、087 試験 of 患者 6 例を継続評価する	総括報告書作成時	終了	作成済み（2015 年 4 月提出）
使用成績調査	登録期間中に治療を開始した全患者（推定患者数：30 例）	安全性定期報告書作成時 最終報告書作成時	実施中	データ収集後 6 ヶ月以内（計画中）

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		
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
医療従事者向け資材の作成と提供	安全性定期報告書提出時	<u>実施中</u>
市販直後調査	販売開始から6ヵ月後	<u>終了</u>