

ビミジム点滴静注液 5 mg に関わる 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、BioMarin Pharmaceutical Japan 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本資料を利用することはできません。

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

**ビミジム点滴静注液 5 mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要**

販売名	ビミジム点滴静注液 5 mg	有効成分	エロスルファーゼ アルファ (遺伝子組換え)
製造販売業者	BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社	薬効分類	873959
提出年月		平成 27 年 3 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
アナフィラキシー反応及び重 度のアレルギー反応を含む Infusion Associated Reaction (IAR)	3	抗エロスルファーゼアル ファ抗体産生の影響	5	低年齢児への投与時 の安全性	6
1. 2. 有効性に関する検討事項					
長期使用における有効性					7 頁

↓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	8
追加の医薬品安全性監視活動	
製造販売後臨床試験	8
市販直後調査	8
使用成績調査	9
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概 要	頁
製造販売後臨床試験	10
使用成績調査	10

↓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	11
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査	11
医療従事者に対する資料（適正 使用ガイド）の情報提供	11

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 29 年 2 月 27 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所：東京都渋谷区代々木 2 丁目 11 番 17 号
ラウンドクロス新宿

氏 名：BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

代表取締役 軍司 正豊



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	平成 26 年 12 月 26 日	薬効分類	873959
再審査期間	10 年間	承認番号	22600AMX01393000
国際誕生日	2014 年 2 月 14 日		
販売名	ビミジム点滴静注液 5 mg		
有効成分	エロスルファーゼ アルファ (遺伝子組換え)		
含量及び剤型	1 バイアル中、エロスルファーゼ アルファ (遺伝子組換え) 5mg/5mL を含有する。		
用法及び用量	通常、エロスルファーゼ アルファ (遺伝子組換え) 2mg /kg を 1 週間に 1 回、点滴静注する。		
効能又は効果	ムコ多糖症 IVA 型		
承認条件	<ul style="list-style-type: none">・ 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

前回提出日

平成 27 年 3 月 23 日

変更内容の概要：

住所変更

変更理由：

会社移転による住所変更

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	
アナフィラキシー反応及び重度のアレルギー反応を含むInfusion Associated Reaction (IAR)	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤はたん白質製剤であり、重篤なアナフィラキシー反応が発現する可能性がある。投与開始時から投与終了翌日までに発現した因果関係が否定できない IAR が、ピボタル試験 MOR-004 では 58 例中 38 例（65.5%）に見られた。臨床試験で認められた主な症状は頭痛、悪心、嘔吐、発熱、悪寒及び腹痛であった。</p> <p>MOR-004 において本剤投与被験者 117 症例の 3 例に、重篤な副作用がみられた。その重篤副作用は、アナフィラキシー反応、過敏症反応及び重度の嘔吐であり、いずれも 1 日以内に回復した。日本人被験者において重篤な有害事象及び重度の有害事象の報告はなかった。</p> <p>このような発現を低減するために、抗ヒスタミン剤又は解熱剤の前投与が推奨されている。</p> <p>急性熱性又は呼吸器疾患のある患者に投与した場合、過敏症反応により症状の急性増悪が起こる可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて適切な処置を行う必要がある。</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<ol style="list-style-type: none">1. 市販直後調査の実施2. 使用成績調査の実施3. 製造販売後臨床試験の実施 <p>[選択理由]</p> <p>製造販売後に IAR の発現率、発現時期等の発現状況を明らかにするためにこれらを選択した。</p>

重要な特定されたリスク

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「警告」、「禁忌」、「重要な基本的注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重大な副作用」、及び「臨床成績」の項に前投与等、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
 1. 市販直後調査の実施
 2. 医療従事者向け資料（適正使用ガイド）の情報提供

[選択理由]

医療従事者に対して、アナフィラキシー反応及び重度の過敏性反応が生じる可能性に関する情報を確実に提供するため及び本剤の適切な使用及び投与に関する情報を伝えるためにこれらを選択した。

重要な潜在的リスク	
抗エロスルファー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>臨床試験では、投与を受けた全ての症例で抗体が検出され、本剤投与を受けた日本人被験者 6 例全例に持続性の抗体が生じた。主要な国際共同治験において中和抗体産生が 58 例中 57 例（98.3%）に累積的に見られた。中和抗体産生は、カチオン非依存性マンノース 6 リン酸受容体への本剤の結合の妨げとなりうる。</p> <p>これまでに入手できた本剤の曝露期間に基づけば、抗体価が高いという結果は、より広範な集団又は投与を受けた日本人被験者 6 例に対する効果の減少とは関連がみられなかった。また、過敏性反応に対する明らかな影響も示されなかった。抗体産生率が高いこと、関連データ（曝露期間を含め）が限られていることから、長期使用の検討を行うために定期的に抗体検査をすることが推奨される。</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 <ul style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査の実施 2. 使用成績調査の実施（抗体産生のモニタリング） 3. 製造販売後臨床試験の実施（抗体産生のモニタリング） <p>[選択理由]</p> <p>製造販売後に免疫原性の臨床徴候をさらに明らかにするためにこれらを選択した。</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」及び「臨床成績」の項に、抗体産生に関する認識を高めることと、投与期間中及び当該事象発生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 <ul style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査の実施 2. 医療従事者向け資料（適正使用ガイド）の情報提供 <p>[選択理由]</p> <p>医療従事者に対して臨床試験で観察された抗体産生に関する情報を確実に提供し、本剤の適切な使用及び安全性の管理を促進するためにこれらを選択した。</p>

重要な不足情報

低年齢児への投与時の安全性

重要な不足情報とした理由：

市販後では、5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、5歳未満への投与経験は国内臨床試験ではなく、海外試験を含めても極めて限られているため。なお外国でレジストリー試験を実施予定である。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

[活動]

- 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
 1. 市販直後調査の実施
 2. 使用成績調査の実施
 3. 製造販売後臨床試験の実施

[選択理由]

低年齢児への投与症例情報を入手し評価するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

[内容] 該当なし

[選択理由]

現状は、特筆すべき注意喚起活動はないが、新たな情報を入手した上で、必要な活動を検討し決定する。

1.2 有効性に関する検討事項

長期使用における有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>本剤は長期使用を目的としたものである。外国及び日本での継続試験（MOR-005）において抗体産生による有効性への悪影響は示されていないが、長期投与による本剤の持続的な有効性をさらに確認する。</p> <p>長期使用に関するデータ（特に日本人）は限られている。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <ul style="list-style-type: none">- 使用成績調査- 製造販売後臨床試験（継続試験）
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>治験、そして市販品が使用可能になるまでの継続試験、さらに引き続き使用成績調査で最長9年間の観察期間の調査を実施することで、長期使用の有効性を検討する。なかでも毎年全例で抗体検査を行い、抗体産生が有効性に与える影響を検討する。</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	
通常の医薬品安全性監視活動： 国内外の副作用、文献学会情報、外国安全性措置情報の収集・評価・分析を行い、安全対策を検討する。	
追加の医薬品安全性監視活動	
製造販売後臨床試験	
	<p>[目的]</p> <p>ムコ多糖症 IVA 型（モルキオ A 症候群）患者における本剤の長期有効性、安全性を継続試験にて検討する。</p> <p>[実施計画]</p> <p>予定症例数：5 例</p> <p>調査期間及び観察期間：承認時から市販品が使用可能になるまで市販品使用が可能になるまでの長期使用の有効性、安全性を検討する治験からの継続試験</p> <p>[実施計画の根拠]</p> <p>調査症例数：承認前の継続試験の被験者数と同様の見込み</p> <p>調査期間の設定理由：市販品が使用可能になると全例調査の使用成績調査に移行するため。</p> <p>[節目となる予定の時期及びその根拠]</p> <p>安全性定期報告時：安全性、有効性について包括的な検討のための集計解析を行うことから。</p> <p>[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時期]</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた RMP の見直しの検討を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時に、解析された試験結果から新たな安全性リスクが見いだされた場合、新たな試験、使用成績調査の実施、新たなリスク最小化策の策定を検討する。
市販直後調査	
	<p>実施期間：販売開始から 6 ヶ月間</p> <p>評価及び報告の予定時期：調査期間満了から 2 ヶ月以内</p>

使用成績調査

[安全性検討事項]

アナフィラキシー反応及び重度のアレルギー反応を含む **Infusion Associated Reaction (IAR)**、抗エロスルファーゼアルファ抗体産生の影響、低年齢児への投与時の安全性

[目的]

本剤は長期使用を想定したムコ多糖症 IVA 型の酵素補充療法に用いる製剤であり、長期使用における安全性、有効性を検討する。

[実施計画]

予定症例数：本剤が投与された全症例（9年間の登録期間で推定 20 例）

調査方法：全例調査、中央登録方式

調査期間：発売後から 9 年間

観察期間：登録時から調査期間終了まで

重点調査項目：

- 1) アナフィラキシー反応及び重度のアレルギー反応を含む **Infusion Associated Reaction (IAR)**
- 2) 抗エロスルファーゼアルファ抗体産生の影響

有効性に関する事項：

EQ-5D-5L 試験、6 分間歩行試験、3 分間階段昇段試験、呼吸機能検査等。

全般改善度。長期使用における抗体産生、尿中ケラタン硫酸等の有効性影響要因。

[実施計画の根拠]

調査症例数：

2013 年の最新の調査によると、本剤を服用できる患者は 10 例であることが確認された。発症率については、年間推定 1～2 例の新生児が **MPS IVA** 型と診断されると推定される。

調査期間の設定理由：

本剤は非常に長期の使用が予想されるが、臨床試験において全ての症例で抗体産生が見られ、その安全性、有効性への影響を長期に検討するため、9 年間とした。

[節目となる予定の時期及びその根拠]

安全性定期報告時：安全性、有効性について包括的な検討を行うため集計解析を行うため。

[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時期]

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。

- ・ 安全性定期報告時に、解析された調査結果から新たな安全性リスクが見いだされた場合、新たな試験、調査の実施、新たなリスク最小化策を検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

製造販売後臨床試験	
	第2項を参照のこと
使用成績調査	
	第2項を参照のこと

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：	
<ul style="list-style-type: none"> - 添付文書による情報の提供 	
追加のリスク最小化活動	
<ul style="list-style-type: none"> - 市販直後調査 	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価及び報告の予定時期：調査期間満了から2ヵ月以内
<ul style="list-style-type: none"> - 医療従事者に対する資料（適正使用ガイド）の情報提供 	
	<p>[安全性検討事項]</p> <p>アナフィラキシー反応及び重度のアレルギー反応を含む Infusion Associated Reaction (IAR)、抗エロスルファーゼアルファ抗体産生の影響、低年齢児への投与時の安全性</p> <p>[目的]</p> <p>特に、Infusion Associated Reaction (IAR) の発生状況に関する情報等、本剤の安全性に関する包括的な情報のほか、早期発見及び適切な診断及び治療に関する情報を提供する。</p> <p>[具体的な方法]</p> <ul style="list-style-type: none"> - MR が医療従事者に情報提供する。 <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]</p> <p>安全性定期報告時及び外国での試験結果や措置情報等の安全性情報を入手時に、情報提供による注意喚起が必要と判断された場合は、資材の改訂・新規作成と情報提供方法を決定し実施する。</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

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献学会情報、外国での安全確保措置情報の収集・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	5 例	市販品使用が可能になる時	承認後から市販品使用が可能になるまで実施	安全性定期報告時、再審査申請時
市販直後調査	全例	発売後 6 ヶ月	発売後開始予定	発売から 8 ヶ月後
使用成績調査	全例 (9 年間で約 20 例を登録予定)	安全性定期報告時	発売後開始予定	安全性定期報告時、再審査申請時

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
製造販売後臨床試験	5 例	市販品使用が可能になる時	承認後から市販品使用が可能になるまで実施	安全性定期報告時、再審査申請時
使用成績調査	全例 (9 年間に 20 例を登録予定)	安全性定期報告時	発売後開始予定	安全性定期報告時、再審査申請時

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書により情報を提供		
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	発売開始から6ヵ月後	販売開始より実施予定
医療従事者に対する資料の情報提供	安全性定期報告提出時	販売開始より実施予定