

エイフスチラ静注用 250
エイフスチラ静注用 500
エイフスチラ静注用 1000
エイフスチラ静注用 1500
エイフスチラ静注用 2000
エイフスチラ静注用 2500
エイフスチラ静注用 3000

に係る
医薬品リスク管理計画書

CSL ベーリング株式会社

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：CSL ベーリング株式会社

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	2017 年 9 月 27 日	薬効分類	876349
再審査期間	8 年間	承認番号	① 22900AMX00975000 ② 22900AMX00976000 ③ 22900AMX00977000 ④ 22900AMX00978000 ⑤ 22900AMX00979000 ⑥ 22900AMX00980000 ⑦ 22900AMX00981000
国際誕生日	2016 年 5 月 25 日		
販売名	① エイフスチラ静注用 250 ② エイフスチラ静注用 500 ③ エイフスチラ静注用 1000 ④ エイフスチラ静注用 1500 ⑤ エイフスチラ静注用 2000 ⑥ エイフスチラ静注用 2500 ⑦ エイフスチラ静注用 3000		
有効成分	ロノクトコグ アルファ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1 バイアル中、①ロノクトコグ 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 1500 国際単位、⑤同 2000 国際単位、⑥同 2500 国際単位、⑦同 3000 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 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。 定期的に投与する場合、通常、体重 1kg 当たり 20～50 国際単位を週 2 回又は週 3 回投与する。		
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			

変更の履歴
前回提出日 令和元年 10 月 1 日
変更内容の概要： <u>「1.1 安全性検討事項」, 「2.医薬品安全性監視計画の概要」の追加の医薬品安全性監視活動、</u> <u>「3 有効性に関する調査・試験の計画の概要」「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」, 「5.2 有</u> <u>効性に関する調査・試験の計画の一覧」から製造販売後臨床試験（継続投与試験）を削除。</u>
変更理由： <u>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</u> <u>ついて、通知に基づく削除。</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	
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： 血友病 A 患者を対象とした既に終了した臨床試験（1001 試験、3002 試験）において、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（3001 試験）においては、2017 年 7 月 13 日時点で、13 例の未治療患者（PUP）が登録されており、5 例（38%）にインヒビター陽性が認められた。5 例中、プロトコルに基づき 1 例は試験中止、4 例は試験継続中であった。試験継続中の 4 例のうち、3 例は抗体価が低値に留まっており、1 例ではインヒビターが陰性化した（2 回の連続した測定で陰性）。 公表文献によると、血友病 A の未治療患者（PUP）の約 30%にインヒビターの発生を認めたとの報告がある（Hashemi et al, 2015）。 インヒビターの発生により、本剤の有効性の低下による出血事象が増加した場合、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、重要な特定されたリスクに設定した。
	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. 使用成績調査 【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インヒビターの発生状況、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「重要な基本的注意」の項及び「患者向医薬品ガイド」に記載して注意喚起する。 【選択理由】 製造販売後における第 VIII 因子に対するインヒビター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。

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： 血友病 A 患者を対象とした既に終了した臨床試験（1001 試験、3002 試験）において、「過敏症」と報告された事象が 3 例（1.2%、3/258 例）に認められ、3 例中 1 例は、重篤（治療のための入院）であったが、ショック、アナフィラキシーは報告されなかった。 また、現在進行中の継続試験（3001 試験）においては、「薬物過敏症」と報告された事象が 1 例（0.4%、1/233 例）に認められた(2016 年 12 月 8 日データカットオフ時点)。アナフィラキシー反応はまれではあるが、第 VIII 因子製剤の副作用としてよく知られている（Kadar et al, 2007）。 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。
	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. 使用成績調査 【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。
	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」に記載して注意喚起する。 【選択理由】 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。
第 VIII 因子活性の測定法に起因する用量過誤	
	重要な潜在的リスクとした理由：

	血友病 A 患者を対象とした既に終了した臨床試験（1001 試験及び 3002 試験）において、凝固一段法（OS 法）による本剤投与後の第 VIII 因子活性の測定値は、発色合成基質法（ChS 法）による測定値と比べて約 45%低いことが示されている。従って、国内で広く普及している凝固一段法（OS 法）による測定値に基づきモニタリングを行う場合には、得られた第 VIII 因子活性の測定値に換算係数 2 を乗じて補正する必要がある。 補正した第 VIII 因子活性値に基づき必要量を算出する必要があることに起因して用量過誤が発生した場合、過量投与により血栓塞栓症等のリスクを完全には否定できないことから、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. 使用成績調査 【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第 VIII 因子活性の測定法に起因する用量過誤の発生状況、患者背景に関する情報を幅広く収集するため。なお、第 VIII 因子活性の測定法に起因する用量過誤に伴う有害事象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「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項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。 医療従事者向け資材 【選択理由】 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

使用実態下における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： ・使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 「2.医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照。

参考文献

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):104-105.

Hashemi SM, Fischer K, Moons KG, van den Berg HM. Improved prediction of inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A. Haemophilia 2015;21(2):227-233.

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： 自発報告、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	
	【安全性検討事項】 インヒビター of 発生、ショック、アナフィラキシー、第 VIII 因子活性 of 測定法に起因する用量過誤 【目的】 日常診療（長期使用を含む）における本剤 of 安全性及び有効性について確認し、特定使用成績調査又は製造販売後臨床試験 of 実施 of 必要があるか検討する。 【実施計画】 ・ 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: 40 症例（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 of 実施を受託した医療機関において本剤 of 投与を受けたすべての血液凝固第 VIII 因子欠乏患者 ・ 実施方法：中央登録方式 ・ 調査項目 (1) 患者背景（重症度、血液凝固第 VIII 因子インヒビター of 有無、既往歴・合併症等） (2) 本剤 of 投与状況（血漿中 FVIII 活性 of 測定法、患者 of 体重や血漿中 FVIII 活性 of 目標値、手術時投与 of 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 VIII 因子活性 of モニタリング、血液凝固第 VIII 因子インヒビター of 測定値も含む） (5) 有害事象（ショック、アナフィラキシー、インヒビター of 発生を含む） (6) 有効性 【実施計画 of 根拠】 ・ 周術期における本剤 of 投与を受けた患者、過去に血液凝固第 VIII 因子製剤 of

	投与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。 ・国内における血友病 A の患者数ならびに既に市販されている他の血液凝固第 VIII 因子製剤の市場占有率を考慮した場合、本剤によって治療される症例は限られることが予想される。可能な限り多くの症例を収集することが必要と考えるが、実現可能性を考慮した調査症例数として目標症例数を 40 症例と設定し、使用成績調査（実施期間 6 年、登録期間 4 年、観察期間 2 年）を実施することとした。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・ 安全性定期報告作成時 安全性情報について包括的な検討を行う ・ 中間解析時、最終報告書作成時 目標症例数である 40 例の情報が集積された時点で、臨床試験結果との比較も含めた中間解析を行い、計画変更の必要性について検討する。 【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】 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。 ・ 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

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： 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

医療従事者向け資材の作成と提供
【安全性検討事項】 第 VIII 因子活性の測定法に起因する用量過誤 【目的】 安全性検討事項について注意喚起し、医薬品の適正使用を医療従事者に対して周知する。 【具体的な方法】 納入施設に対し、医薬情報担当者が配布、説明し、資材の活用を依頼する。 【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】 安全性定期報告の報告時、再審査申請時に内容の更新が必要か検討する。

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 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
市販直後調査	該当せず	販売開始から 6 箇月後	終了	提出済み（平成 30 年 7 月報告済み）
使用成績調査	40 症例	安全性定期報告時、中間解析時及び調査終了時	実施中	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
使用成績調査	40 症例	安全性定期報告時、中間解析時及び調査終了時	実施中	調査開始から 8 年以内

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 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	販売開始から 6 箇月後	終了
医療従事者向け資材の作成と提供	安全性定期報告の報告時、 再審査申請時	実施中