

**ベリナート皮下注用 2000
に係る医薬品リスク管理計画書**

CSL ベーリング株式会社

(別紙様式2)

ベリナート皮下注用 2000 に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ベリナート皮下注用2000	有効成分	人 C1-インアクチベーター
製造販売業者	CSL ベーリング株式会社	薬効分類	876343
提出年月日		令和5年8月31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】
<u>ショック、アナフィラキシー</u>	<u>血栓塞栓症</u>	<u>なし</u>
	<u>原材料に由来する感染症の伝播</u>	
1.2. 有効性に関する検討事項		
<u>なし</u>		

↓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
<u>通常の医薬品安全性監視活動</u>
追加の医薬品安全性監視活動
<u>特定使用成績調査</u>
3.有効性に関する調査・試験の計画の概要
<u>なし</u>

↓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
<u>通常のリスク最小化活動</u>
追加のリスク最小化活動
<u>なし</u>

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

品目の概要			
承認年月日	2022 年 9 月 26 日	薬効分類	876343
再審査期間	10 年	承認番号	30400AMX00436000
国際誕生日	2017 年 6 月 22 日		
販売名	ベリナート皮下注用 2000		
有効成分	人 C1-インアクチベーター		
含量及び剤型	1 バイアル中に人 C1-インアクチベーターを 2000 国際単位含有する皮下注用製剤		
用法及び用量	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、皮下投与する。 通常、1 回体重 1 kg 当たり 60 国際単位を週 2 回投与する。		
効能又は効果	遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制		
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 5 年 3 月 16 日
変更内容の概要： 1. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」について、追加の医薬品安全性監視活動の特定使用成績調査における実施状況の変更（軽微な変更） 2. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項、「4. リスク最小化計画の概要」の項の市販直後調査による情報提供に関する記載を削除し、「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の項及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」の項の市販直後調査の実施状況については、実施状況を「終了」へ変更（軽微な変更） 3. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の報告書の作成予定日を「作成済み（令和 5 年 7 月提出）」と修正（軽微な変更）
変更理由： 1. 特定使用成績調査開始に伴う変更 2. 市販直後調査終了 3. 市販直後調査終了

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	
ショック、アナフィラキシー	
	重要な特定されたリスクとした理由： 海外第3相試験（3001試験、3002試験）の併合解析において、医学的評価を実施したところ全身性のアナフィラキシー及び過敏症関連有害事象は認められなかったが、アナフィラキシー及び過敏症の可能性のある主な事象である発疹、そう痒症の報告が各2.7%（4/148例）であった。 国内第3相試験（3003試験）において、医学的評価を実施したところ全身性のアナフィラキシー及び過敏症関連有害事象は認められなかったが、アナフィラキシー及び過敏症の可能性のある主な事象である蕁麻疹、発疹の報告が各11.1%（1/9例）であった。また、海外製造販売後においても過敏症反応／アナフィラキシー反応が報告されている。 医薬品に対する過敏症は、発疹、全身性の蕁麻疹、喘鳴、低血圧、アナフィラキシーなど、軽度から重度まで様々な症状を引き起こし、遺伝性血管性浮腫の発作と同様の症状を示し、本事象が発現した場合は重篤な転帰をたどる可能性があることから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. 特定使用成績調査 【選択理由】 ショック、アナフィラキシーの発現頻度及び発現時期などをより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、添付文書の「11.1 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に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
血栓塞栓症	
	重要な潜在的リスクとした理由： 海外第3相試験（3001試験、3002試験）の併合解析において、急性心筋梗塞0.7%（1/148例）が認められたが、本剤との関連なしと評価された。 国内第3相試験（3003試験）において血栓塞栓症の報告はなかった。 また、推奨される皮下投与量では血栓塞栓症とC1-インアクチベーター製剤との因果関係は明確になっていないが、海外製造販売後において血栓塞栓症が報告されている。 血栓塞栓症には、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び／又は肺塞栓症）と動脈血栓

重要な潜在的リスク	
	塞栓症があり、C1-インアクチベーターは、補体系及び凝固系のプロテアーゼ（第 XI 因子、第 XII 因子、カリクレイン）を標的とし、線溶系のプラスミンや組織型プラスミノゲン活性化因子のようなセリンプロテアーゼも阻害することができるため、血栓形成性の誘導が問題となる可能性がある。本事象が発現した場合は重篤な転帰をたどる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 【選択理由】 血栓塞栓症の発現頻度は低いと考えられることから、通常の安全性監視活動により国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。
	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「15. その他の注意」の項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血栓塞栓症に関する情報を医療関係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。
原材料に由来する感染症の伝播	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本剤は、ヒト血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないことから、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 【選択理由】 本剤による製造販売後の感染症伝播の発現状況を把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の冒頭、「8. 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】 臨床試験及び製造販売後における原材料に由来する感染症の伝播に関する情報を医療関係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。
重要な不足情報	
なし	

1.2 有効性に関する検討事項

なし

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の収集・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	
特定使用成績調査	
	【安全性検討事項】 ショック、アナフィラキシー 【目的】 本剤 of 日常診療下における安全性及び有効性を長期投与時 of 情報も含めて確認すること。 【実施計画】 ・ 実施期間：2023 年 5 月から 2029 年 10 月 登録期間：2023 年 5 月から 2028 年 4 月 観察期間：本剤投与後 1 年間 ・ 目標症例数：50 症例 ・ 対象患者：本調査 of 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を投与した遺伝性血管性浮腫患者（小児患者を含む） ・ 実施方法：中央登録方式 ・ 調査項目 (1) 患者背景（原疾患、前治療薬、既往歴・合併症、本剤投与開始前 of 遺伝性血管性浮腫 of 発作状況等） (2) 本剤 of 投与状況 (3) 遺伝性血管性浮腫 of 急性発作 of 発症抑制及び治療関連 of 併用薬・併用療法 (4) 遺伝性血管性浮腫 of 発作状況 (5) 有害事象 (6) 有害事象に related する臨床検査値 【実施計画 of 根拠】 ・ 国内臨床試験 of 症例数が限られていることから、実診療における包括的な安全性情報を収集し、本剤 of 日本人に対する安全性プロファイル of 評価を行う。 ・ 製造販売開始後 5 年間で 72 例 of 使用が見込まれる。調査契約不可施設を考慮したとしても、5 年 of 登録期間で目標症例数 of 収集が可能と考えられる。 ・ 海外第 3 相試験（3001 試験、3002 試験） of 併合解析において、医学的評価を実施したところ全身性 of アナフィラキシー及び過敏症 related 有害事象は認められなかったが、アナフィラキシー及び過敏症 of 可能性のある主な事象である発疹、そう痒症 of 報告が各 2.7%（4/148 例）であった。 ・ 50 例集積することにより、真 of 発現率が 2.7% of 有害事象について、75%以上 of 確率で 1 例以上検出することが可能である。 ・ 市販後における本剤 of 1 年 of 投与継続率を 8 割と仮定した場合に、50 例を登録することにより、1 年間投与完了例は 40 例見込まれる。 【節目となる予定 of 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

	- 最終報告書作成時 【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、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 - 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

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
なし

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				
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
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（令和5年7月提出）
特定使用成績調査	50 症例	安全性定期報告時、最終報告書作成時	実施中	調査終了から1年後の2030年10月を予定

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

なし

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
市販直後調査による情報提供	販売開始から 6 ヶ月後	<u>終了</u>