

**メプセヴィ点滴静注液 10mg
に係る医薬品リスク管理計画書**

Ultragenyx Japan 株式会社

メプセヴィ点滴静注液 10mg に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	メプセヴィ点滴静注液 10mg	有効成分	ベストロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え)
製造販売業者	Ultragenyx Japan 株式会社	薬効分類	873959
提出年月日		令和5年4月25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】
Infusion reaction、アナフィラキシーを含む過敏症反応	免疫原性	長期投与時の安全性
	脊髄/頸髄圧迫	
1.2. 有効性に関する検討事項		
長期投与時の有効性		

↓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
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
一般使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
一般使用成績調査

↓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
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動

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：Ultragenyx Japan 株式会社

品目の概要			
承認年月日	令和4年1月20日	薬効分類	873959
再審査期間	10年	承認番号	30400AMX00001000
国際誕生日	2017年11月15日		
販売名	メプセヴィ点滴静注液 10mg		
有効成分	ベストロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え)		
含量及び剤型	1バイアル中にベストロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) 10mg/5mLを含有した注射剤		
用法及び用量	通常、ベストロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、1回体重1kgあたり4mgを隔週点滴静注する。		
効能又は効果	ムコ多糖症 VII 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、本剤の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：

2022年7月22日

変更内容の概要：

- ① 添付資料「使用成績調査実施計画書」の改訂
- ② 添付資料「使用成績調査実施要綱」の改訂
- ③ 市販直後調査の終了に伴う変更
- ④ 一般使用成績調査の開始に伴う変更

変更理由：

- ① 使用成績調査実施計画書の軽微な記載整備による改訂
- ② 使用成績調査実施要綱の軽微な記載整備による改訂
- ③ 市販直後調査の終了
- ④ 一般使用成績調査の開始

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 reaction、アナフィラキシーを含む過敏症反応	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤はタンパク質製剤であり、infusion reaction、アナフィラキシーを含む過敏症反応が発現する可能性がある。</p> <p>海外で実施した臨床試験（UX003-CL301、CL201、CL203 及び CL202 試験）において、infusion reaction が 56.5%（13/23 例）、アナフィラキシー様反応が 13.0%（3/23 例）に認められた。</p> <p>なお、本邦で実施された医師主導試験において、infusion reaction、アナフィラキシーを含む過敏症反応は報告されていない。</p> <p>以上を踏まえ、infusion reaction、アナフィラキシーを含む過敏症反応を重要な特定されたリスクとして設定した。</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、一般使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による infusion reaction、アナフィラキシーを含む過敏症反応の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られているが、症例数が非常に限られていることから、一般使用成績調査において infusion reaction、アナフィラキシーを含む過敏症反応の発現状況を把握し、必要に応じて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「1. 警告」、「2. 禁忌」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項に記載し、注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドで情報提供する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対して、臨床試験における infusion reaction、アナフィラキシーを含む過敏症反応の発現状況に関する情報を提供し、適正使用を促すため。</p>

重要な潜在的リスク

免疫原性

重要な潜在的リスクとした理由：

本邦で実施された医師主導治験では 66.7% (2/3 例)、海外で実施された臨床試験 (UX003-CL301、CL201、CL203 及び CL202 試験) では 78.3% (18/23 例) に抗本薬抗体の産生が認められた。中和抗体の産生は、本邦で実施された医師主導治験では認められず、海外で実施された臨床試験 (UX003-CL301、CL201、CL203 及び CL202 試験) において 47.8% (11/23 例) に認められた。

臨床試験では抗体産生による本剤の有効性及び安全性への影響は認められていないが、本剤はタンパク質製剤であり、免疫反応の原因となる可能性があることを踏まえ、免疫原性を重要な潜在的リスクとして設定した。

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、一般使用成績調査を実施する。

【選択理由】

抗本薬抗体等の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られているが、症例数が非常に限られていることから、一般使用成績調査において抗本薬抗体等の発現状況を把握し、必要に応じて安全対策を実施するため。

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「15. その他の注意」の項に記載し、注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対して、臨床試験における抗本薬抗体等の発現状況に関する情報を提供し、適正使用を促すため。

脊髄／頸髄圧迫

重要な潜在的リスクとした理由：

脊髄／頸髄圧迫は、ムコ多糖症において生命を脅かす合併症である (White 2011, Reichert et al. 2016)。このうちムコ多糖症 VI 型において、酵素補充療法で治療された際に、結合組織からグリコサミノグリカンが排出され関節の可動が改善し、頸部の柔軟性が増加して頭部及び脊髄の可動が改善した場合に、ムコ多糖症に関連する合併症の頸髄不安定が顕在化し、脊髄圧迫、脊髄損傷のリスクに影響を与える可能性がある (Horovitz et al. 2011)。また、ムコ多糖症 VII 型患者の長期間のフォローにおいて、頸椎の不安定性が増悪し、注意を要した旨が報告されている (Orii et al. 2020)。

なお、臨床試験において、脊髄／頸髄圧迫の発現は認められていない。

以上を踏まえ、脊髄/頸髄圧迫を重要な潜在的リスクとして設定した。

Horovitz DD, et al. Mol Genet Metab. 2011;104(3):295-300.

Orii K, et al. Diagnostics 2020;10(2):105-112.

Reichert R, et al. RadioGraphics.rsna.org 2016,36(5):1448-1462.

White KK. Rheumatology 2011;50:v26-v33.

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、一般使用成績調査を実施する。

【選択理由】

一般使用成績調査において脊髄／頸髄圧迫に関する情報を収集し、必要に応じて安全対策を実施するため。

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「8. 重要な基本的注意」の項に記載し、注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対して、本剤の投与により脊髄／頸髄圧迫が生じる可能性がある旨を情報提供し、適正使用を促すため。

重要な不足情報

長期投与時の安全性

重要な不足情報とした理由：

本剤は長期投与が想定される薬剤である。しかしながら、国内外の臨床試験において長期投与の経験が極めて限られていることから、重要な不足情報として設定した。

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、一般使用成績調査を実施する。

【選択理由】

臨床試験において得られた安全性情報は極めて限られていることから、一般使用成績調査において長期投与時の安全性に関する情報を収集し、必要に応じて安全対策を実施するため。

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】

現時点で特記すべき注意喚起内容はないことから、新たな情報が得られた段階で検討を行い、適切に対応する。

1.2 有効性に関する検討事項

長期投与時の有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 臨床試験において、本剤の有効性に関する情報は限定的である。 一般使用成績調査でも継続して有効性に関する情報を収集する必要があると考えたため、有効性に関する検討事項として設定した。
	有効性に関する調査・試験の名称： 一般使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 本剤の長期投与時の安全性を検討するだけでなく有効性に関するデータも収集するために一般使用成績調査を実施する。

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の概要： 副作用、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	
一般使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 infusion reaction、アナフィラキシーを含む過敏症反応、免疫原性、脊髄／頸髄圧迫及び長期投与時の安全性</p> <p>【目的】 使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性を検討する。</p> <p>【実施計画】 目標症例数：発売後 8 年間に本剤が投与された全ての患者 実施方法：全例調査、中央登録方式 登録期間：発売後 8 年間 観察期間：発売後 1～9 年間 調査期間：発売後 9 年間（最終登録患者の 1 年間の観察期間終了まで） 安全性評価項目：バイタルサイン、身体的兆候、有害事象（infusion reaction、アナフィラキシーを含む過敏症反応等）、臨床検査（血液・血液生化学・尿） 有効性評価項目：6 分間歩行試験、3 分間階段昇段試験、呼吸機能、発達検査、肝臓・脾臓重量、心エコー、日常生活動作/生活の質、視力（角膜混濁）、聴力、尿中 GAG 濃度、全般改善度等</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤は希少疾病用医薬品に指定されており、本剤の対象患者の数は極めて少ないため、登録期間内に本剤が投与されたすべての患者を本調査の対象とする。 患者登録後、安全性及び有効性を十分な追跡期間において調査するため、観察期間を 1 年以上と設定した。</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">・ 時期：安全性定期報告時、最終報告書作成時・ 根拠：安全性情報について包括的な検討を行うため。 <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】 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">・ 安全性検討事項の追加の有無及び本調査の計画変更の要否の検討・ 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の検討・ 現在の安全性検討事項に対するリスク最小化策の変更の要否の検討

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

一般使用成績調査	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の一般使用成績調査参照。

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	
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

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、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				
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
市販直後調査	該当せず	販売開始後 6 ヵ月	終了	2023 年 3 月 報告済
一般使用成績調査	登録期間内に本剤を 投与された全症例	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期 報告時 最終報告書 作成時 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期 報告時 最終報告書 作成時

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
一般使用成績調査	登録期間内に本剤を 投与された全症例	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期 報告時 最終報告書 作成時 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期 報告時 最終報告書 作成時

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
市販直後調査	販売開始後 6 ヵ月	終了