

リンスパッド点滴静注用 1000mg 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の責任は、株式会社オーファンパシフィックに
帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

株式会社オーファンパシフィック

リンスパッド点滴静注用 1000mg に係る 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	リンスパッド点滴静注用 1000mg	有効成分	ヒト α_1 -プロテイナーゼイン ヒビター
製造販売業者	株式会社オーファンパシフィック	薬効分類	876343
提出年月日		令和4年9月16日	

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
ショック、アナフィラキシー	3	原材料に由来する感染症の伝播	4	該当なし	4
1.2. 有効性に関する検討事項					
該当なし					4 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	5
副作用・感染症、文献・学会情報、外国措置 情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策 の検討	5
追加の医薬品安全性監視活動	5
一般使用成績調査	5
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
該当なし	6

↓ 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	6
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情 報提供	6
追加のリスク最小化活動	
該当なし	6

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名： 株式会社オーファンパシフィック
(選任外国製造医薬品等製造販売業者)

品 目 の 概 要			
承認年月日	2021 年 1 月 22 日	薬効分類	876343
再審査期間	10 年	承認番号	30300AMI00001000
国際誕生日	1987 年 12 月 2 日		
販売名	リンスパッド点滴静注用 1000mg		
有効成分	ヒト α_1 -プロテインナーゼインヒビター		
含量及び剤形	1 バイアル中にヒト α_1 -プロテインナーゼインヒビター 1000 mg を含有する、注射用凍結乾燥製剤で、日本薬局方注射用水の溶解液付き		
用法及び用量	通常、成人にはヒト α_1 -プロテインナーゼインヒビターとして 60 mg/kg を週 1 回、点滴静注する。		
効能又は効果	重症 α_1 -アンチトリプシン欠乏症		
承認条件	1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全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： 令和4年4月21日
変更内容の概要： ・新様式への変更 ・「2. 追加の医薬品安全性監視活動」の項の製造販売後臨床試験を削除。「5.1 追加の医薬品安全性監視活動」の項の製造販売後臨床試験の実施状況及び報告書の作成予定日を変更
変更理由： 製造販売後臨床試験が終了し最終報告書を提出したため。

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： ショック、アナフィラキシーは、国内臨床試験においては認められていないが、CT で測定された肺密度を指標として本薬の有効性を検討する海外第Ⅲ相試験(GTI1201(SPARTA) およびその継続試験である GTI1201-OLE (SPARTA-OLE))において 1 例に認められた。海外臨床試験において重篤な副作用として認められた過敏症反応は、1 被験者に発現した、腹部および四肢の発疹であった。 海外での製造販売後に本剤投与によりアナフィラキシーを含む過敏症反応が報告されている。 2006 年 1 月 1 日から 2019 年 12 月 31 日までの累積データについて、アナフィラキシー反応 SMQ に合致する症例は 66 例が報告され、販売量から推定される投与回数あたりの報告頻度は 0.0017%であった。 アナフィラキシー反応 SMQ 66 例のうち、「アナフィラキシー反応」が 8 例（重篤性：重篤 8 例。転帰：回復/軽快 5 例、不明 2 例、未回復 1 例）、「アナフィラキシー様反応」が 3 例（重篤性：重篤 2 例、非重篤 1 例。転帰：回復 3 例）および「アナフィラキシーショック」が 4 例（重篤性：重篤 4 例。転帰：回復 3 例、不明 1 例）であった。 血漿由来成分の投与は、過敏症またはアレルギー様反応を引き起こすリスクがある。投与された血漿由来成分は外来性物質として識別され、免疫応答を引き起こす。 本剤には微量の IgA が含まれることがある。選択的又は重症 IgA 欠乏症患者では、IgA に対する抗体が認められる場合があるが抗 IgA 抗体を保有する患者では過敏症反応を起こすおそれがある。 以上のことから、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、一般使用成績調査を実施する。 【選択理由】 本剤の使用実態下における本剤の安全性を検討するため、一般使用成績調査を実施し、ショック、アナフィラキシーの発現割合等の安全性情報について、より詳細に把握する。
	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 1. 添付文書の「禁忌」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項で注意喚起する。 2. 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 【選択理由】 医療従事者及び患者に対しショック、アナフィラキシーの発現状況に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。

重要な潜在的リスク	
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： 本剤による感染症伝播の報告はないものの、本剤はヒト血液を原材料として製剤化したものである。 原材料となる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、製造工程において、病原体に対する一定の不活化・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よ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。 以上のことから、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】 本剤の原材料に由来する感染症が発現する可能性を完全には否定できないことから、感染症伝播に関する症例報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の情報収集に努めつつ、本剤の製造販売後における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 1. 通常のリスク最小化活動として、添付文書の冒頭及び「重要な基本的注意」の項で注意喚起する。 2. 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 【選択理由】 本剤の原材料に由来する感染症が発現する可能性を完全には否定できないことから、感染症のリスクに関する情報を、医療関係者及び患者に対して確実に情報提供し、適正使用がなされるよう理解を促すため。 また、本剤は特定生物由来製品であることから、医療機関は本剤を使用する際に、患者（又はその家族）に対して本剤のリスクとベネフィットについて説明を行い、理解を得るよう努める必要があること、及び、使用した患者の記録を保管する必要があることを周知するため。
重要な不足情報	
該当なし	

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

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の概要： 副作用・感染症、文献・学会情報、外国措置情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加の医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査	
	【安全性検討事項】 ショック、アナフィラキシー 【目的】 本調査は、日本での日常診療における使用実態下での重症 AATD 患者に対するリンスパッドTM点滴静注 1000 mg の安全性及び有効性の情報を収集、評価することを目的とする。 【実施計画】 ● 登録期間：5 年間 ● 調査期間：8 年間 ● 目標症例数：本剤が投与された全症例（登録見込み症例数は 8 例程度） ● 実施方法：全例調査方式 ● 観察期間：3 年間 【実施計画の根拠】 本剤の AATD 患者に対する国内第 I/II 相臨床試験（GTI1401 試験）に得られた日本人の症例数（4 例）が極めて限られていることから、日本での日常診療における使用実態下での本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集、評価するため本調査を計画する。 ● 目標症例数の設定根拠 重症 AATD は極めて稀少な疾病であるため、本剤の対象となる患者数の推定は困難である。従って、目標症例数は設定せず、本剤を投与された全患者を調査対象とする。なお、AATD の疫学調査結果より、日本における AATD 対象患者数は 24 例と推定されている。また、AATD と特定された 14 例の患者のうち、血清 AAT が 50mg/dL 未満の患者は 9 例であった。更には、担当医師が α1-アンチトリプシン補充療法の意向を確認したところ、14 例の患者のうち 4 例では処方意向がなかったとの報告があることから、11 例程度（24 例（推定 AATD 患者数）× 64%（9/14 例）（重症）× 71%（10/14 例）（処方意向なしを除く）≒ 11 例）の患者に使用されると推定している。現状本剤の対象として把握できている患者数は 5 例（4 例は現在実施中の長期継続試験（GTI1401-OLE）、1 例は現在実施中の拡大治験（GTI1401-EXP））で、これら 5 例の患者は、再審査期間の早期の段階で製造販売後調査の対象になると考えられる。一方、本剤が処方される患者のピークは承認後 8 年目と推定しており、本剤の処方が想定される 11 例のうち 3 例は 7 年目～8 年目に処方が開始されると考える。従って、登録期間 5 年に 8 例程度の登録が可能であると考えている。 ● 観察期間の根拠 現在継続中の安全性及び有効性の評価を目的とした海外第 III 相試験（SPARTA 試験）における観察期間は 3 年間で設定されていることから、SPARTA 試験と本調査の安全性及び有効性の結果が比較可能となるように、本調査の観察期間も 3 年間に設定する。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ● 安全性定期報告時（安全性情報について包括的に検討を行うため） ● 最終報告書作成時（登録症例全例の調査データ固定後に最終集計を実施し、安全性及び有効性の評価を行うため） 【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、以下の内容を踏まえて、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 ● 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本使用成績調査の計画内容の変更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

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動

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

該当なし

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				
・副作用に関する症例報告、文献・学会情報、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） ・感染症伝播に関する症例報告、文献・学会情報、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	販売開始から6ヵ月	終了	作成済み（令和4年3月提出）
一般使用成績調査	8例	1. 安全性定期報告時 2. 最終報告書作成時	実施中	1. 安全性定期報告時 2. 最終報告書作成時
製造販売後臨床試験	登録された全症例	1. 安全性定期報告時 2. 最終報告書作成時	終了	最終報告書作成済み（令和4年9月12日提出）

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
該当なし	—	—	—	—

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
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後	終了