

**タクザイロ皮下注
300 mg シリンジに係る**

医薬品リスク管理計画書

武田薬品工業株式会社

タクザイロ皮下注 300 mg シリンジに係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

| | | | |
|--------|-------------------------|------------------|-----------------|
| 販売名 | タクザイロ皮下注 300 mg シリンジ | 有効成分 | ラナデルマブ (遺伝子組換え) |
| 製造販売業者 | 武田薬品工業株式会社 | 薬効分類 | 87449 |
| 提出年月日 | | 令和 5 年 11 月 22 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】 |
|---------------|-------------|-----------|
| アナフィラキシー | 免疫原性 | なし |
| | 肝機能障害 | |
| | 出血 | |

1.2 有効性に関する検討事項

なし

↓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

特定使用成績調査 (遺伝性血管性浮腫 長期投与)

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

↓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

なし

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：武田薬品工業株式会社

| 品目の概要 | | | |
|--------|---|------|------------------|
| 承認年月日 | 2022年3月28日 | 薬効分類 | 87449 |
| 再審査期間 | 10年 | 承認番号 | 30400AMX00179000 |
| 国際誕生日 | 2018年8月23日 | | |
| 販売名 | タクザイロ皮下注 300 mg シリンジ | | |
| 有効成分 | ラナデルマブ（遺伝子組換え） | | |
| 含量及び剤形 | 1 シリンジ（2 mL）中ラナデルマブ（遺伝子組換え）300 mg を含有する注射剤（プレフィルドシリンジ） | | |
| 用法及び用量 | 通常、成人及び12歳以上の小児には、ラナデルマブ（遺伝子組換え）として1回300 mg を2週間隔で皮下注射する。なお、継続的に発作が観察されず、症状が安定している場合には、1回300 mg を4週間隔で皮下注射することもできる。 | | |
| 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 | <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、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5年4月6日

変更内容の概要：

1. 「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」における「特定使用成績調査（遺伝性血管性浮腫 長期投与）」において、患者登録期間の注記等を変更。
2. 特定使用成績調査（遺伝性血管性浮腫 長期投与）の実施計画書において、患者登録期間等を変更、調査収集項目を一部変更及び記載整備（添付資料）。

変更理由：

1. 2. 事務連絡「医療用医薬品の全例調査方式による使用成績調査に関するQ&Aについて」の改正に伴い、承認条件解除までの患者登録が不要になったため。
2. 調査収集項目に関して、実施可能性を考慮して再検討したため及び記載整備のため。

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 | |
|-------------|--|
| アナフィラキシー | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内第3相試験（SHP643-302試験）では、8.3%（1/12例）にアナフィラキシー関連事象が発現したが、本症例はラナデルマブ（以下、本剤）との因果関係は否定された。</p> <p>〔アナフィラキシー関連事象の定義：MedDRA/J基本語（PT）の「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシー様ショック」及び「アナフィラキシー様反応」、以下同様〕</p> <p>海外第3相試験（DX-2930-03試験及びDX-2930-04試験）の併合解析の結果、アナフィラキシー関連事象はいずれの群でも報告されなかった。</p> <p>海外製造販売後において、本剤との因果関係が否定できないアナフィラキシー関連事象が報告されている。</p> <p>本剤はモノクローナル抗体であり、モノクローナル抗体では一般的に過敏症を引き起こすことが知られている。臨床試験ではアナフィラキシー関連の副作用は報告されなかったが、海外製造販売後において、本剤との因果関係が否定できないアナフィラキシー関連事象が報告されており、重篤な転帰又は適切に管理できない場合に本剤の投与中止につながる可能性がある。</p> <p>以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。</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、特定使用成績調査（遺伝性血管性浮腫 長期投与）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>一般的にアナフィラキシーは薬剤投与開始後早期にみられる症例がほとんどであるが、複数回投与後にみられる場合もある。海外では30ヵ月以上の投与経験があるものの、日本人への長期投与の実績は限られているため、特定使用成績調査（遺伝性血管性浮腫 長期投与）において、使用実態下での遺伝性血管性浮腫（以下、HAE）患者におけるアナフィラキシーの発現状況（発現頻度、重篤度及びリスク因子等）を確認するため。</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、電子化された添付文書（以下、電子添文）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、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して確実に提供し、適正使用の理解を促進するため。</p> |
| 重要な潜在的リスク | |
| 免疫原性 | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内第3相試験（SHP643-302試験）では、抗ラナデルマブ抗体（以下、ADA）及び中和抗体（低力価の抗体陽性、以下同様）の発現はみられなかった。</p> |

| |
|---|
| <p>海外第3相ピボタル試験（DX-2930-03 試験）では、本剤投与群で11.9%（10/84例）、プラセボ投与群で4.9%（2/41例）にADA陽性がみられた。ADA陽性の検体はいずれも抗体価は低かった（範囲：20～1,280）。本剤投与群の2.4%（2/84例）に中和抗体が発現した。ADA又は中和抗体の発現により本剤の投与を中止した被験者はなかった。</p> <p>海外第3相継続投与試験（DX-2930-04 試験）では、投与期間中のADAの発現頻度は10.8%（23/212例）であった。被験者の6例（うち3例がDX-2930-03試験から移行した被験者）に中和抗体が発現した。ADA又は中和抗体の発現により本剤の投与を中止した被験者はなく、有効性及び安全性に明らかな影響はみられなかった。</p> <p>本剤の臨床試験では、ADA（中和抗体を含む）を発現した被験者において、ADAの発現と薬物動態（PK）、薬力学（PD）、有害事象及び有効性の欠如等との関連はみられず、本剤の用量変更及び投与の中断がADA発現に寄与する可能性は低いと考えられたものの、本剤の反復投与により免疫原性及びADAが発現し、有効性の減弱又は副作用の発現の可能性がある。</p> <p>以上の理由により、重要な潜在的リスクとした。</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 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動により、免疫原性に係る安全性情報の収集を行うため。</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、電子添文の「15.1 臨床使用に基づく情報」の項に記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>副作用の発現状況に関する情報を医療従事者に対して確実に提供し、適正使用の理解を促進するため。</p> |
| <p>肝機能障害</p> |
| <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内第3相試験（SHP643-302 試験）では、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）が基準値上限（以下、ULN）の3倍超に増加した被験者はなかった。</p> <p>海外第3相ピボタル試験（DX-2930-03 試験）では、本剤が投与された3.6%（3/84例）でベースライン値に関わらずALTがULNの3倍以上に増加し、加えて1.2%（1/84例）では高いベースライン値（ULNの3～5倍）が持続された。また、2.4%（2/84例）でベースライン値に関わらずASTがULNの3倍以上に増加した。これらの増加はいずれも一過性であり、総ビリルビンの増加もみられなかった。これら被験者は肝機能障害に関連する臨床症状はみられなかった。ALTがULNの3倍以上に増加した4例のうち3例は臨床的意義があるとみなされず、投与中断せずに継続した。残りの1例にみられたALTの増加は因果関係が否定できない重度の有害事象として報告された。本剤が投与された被験者では有害事象としてALT増加及びAST増加が各2.4%（2/84例）に報告された。重度のALT増加及びAST増加は各1.2%（1/84例）に報告され、投与中止し軽快した。重篤な事象はみられなかった。</p> <p>海外第3相継続投与試験（DX-2930-04 試験）では、4.2%（9/212例）でベースライン値に関わらずALTがULNの3倍以上に増加し、加えて0.5%（1/212例）では高いベースライン値（ULNの5倍超）が持続された。いずれも総ビリルビン増加はみられなかった。これらの被験者の多くは、脂肪肝、肝腺腫切除、メタボリック・シンドローム、肥満、肝毒性薬剤（ダナゾール等）の使用といった肝臓に関する既往歴を含む広範にわたる合併症を有していた。トランスアミナーゼのベースライン値と本剤による上昇値には相関はなかったものの、ベースラインが異常値である被験者では、本剤投与後のトランスアミナーゼ増加が起りやすいと考えられた。有害事象として、ALT増加が4.7%（10/212例）、AST増加が3.3%（7/212例）、血中アルカリ</p> |

| |
|--|
| <p>ホスファターゼ増加、肝酵素上昇及び肝機能検査値上昇が各 0.5% (1/212 例) に報告された。肝機能検査値の有害事象の重症度は軽度から重度であり、重度の ALT 増加は 1.4% (3/212 例)、重度の AST 増加は 0.9% (2/212 例)、重度の肝酵素上昇は 0.5% (1/212 例) に報告された。重篤な事象はみられなかった。</p> <p>本剤の投与によりトランスアミナーゼが増加する可能性があるが、同時に総ビリルビン増加を来す Hy's law に該当する症例や急性肝不全の症例はみられなかった。</p> <p>以上の理由により、重要な潜在的リスクとした。</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、特定使用成績調査（遺伝性血管性浮腫 長期投与）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下での HAE 患者における肝機能障害の発現状況（発現頻度、重篤度及びリスク因子等）を確認するため。血液検査等を実施しない限り臨床上明らかにならない事例も多いため、特定使用成績調査（遺伝性血管性浮腫 長期投与）において可能な限り情報を収集する。</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、電子添文の「11.2 その他の副作用」の項に記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>副作用の発現状況に関する情報を医療従事者に対して確実に提供し、適正使用の理解を促進するため。</p> |
| <p>出血</p> |
| <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内第 3 相試験（SHP643-302 試験）では、本剤投与群 12 例中基準値上限の 1.5 倍を上回る活性化部分トロンボプラスチン時間（以下、aPTT）の延長又は基準値上限の 2 倍を上回るプロトロンビン時間（国際標準比）の延長はいずれも認められなかった。出血に関連する有害事象は 1 例みられたが、非重篤であり、本剤との因果関係は否定された。</p> <p>〔出血に関連する有害事象の定義：MedDRA/J 標準検索式（SMQ）の「出血関連臨床検査用語」（広域）及び「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」（狭域）に含まれる基本語（PT）、以下同様〕</p> <p>海外第 3 相試験（DX-2930-03 試験及び DX-2930-04 試験）の併合解析の結果、本剤投与群 220 例中 10 例（4.5%）で基準値上限の 1.5 倍を上回る aPTT 延長が認められた。aPTT 延長が認められた 10 例のうち、出血に関連する有害事象は 2 例（いずれも非重篤）に認められ、このうち 1 例（注射部位出血）は本剤との因果関係が否定されなかった。基準値上限の 2 倍を上回るプロトロンビン時間（国際標準比）の延長は 4 例に認められた。プロトロンビン時間（国際標準比）の延長がみられた 4 例のうち、出血に関連する有害事象は 1 例（非重篤）に認められたが、本剤との因果関係は否定された。</p> <p>本剤の活性化型血漿カリクレインの蛋白分解活性の阻害作用により、aPTT 延長を促す可能性が想定される。本剤を投与したラット及びカニクイザルでは aPTT 延長がみられている。</p> <p>以上の理由により、重要な潜在的リスクとした。</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、特定使用成績調査（遺伝性血管性浮腫 長期投与）を |

| | |
|--|---|
| | <p>実施する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下での HAE 患者における出血の発現状況（発現頻度、重篤度及びリスク因子等）を確認するため。血液検査等を実施しない限り臨床上明らかにならない事例も多いため、特定使用成績調査（遺伝性血管性浮腫 長期投与）において可能な限り情報を収集する。</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、電子添文の「11.2 その他の副作用」及び「15.1 臨床使用に基づく情報」の項に記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床検査値異常及び有害事象の発現状況に関する情報を医療従事者に対して確実に提供し、適正使用の理解を促進するため。</p> |

| | |
|----------------|--|
| 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： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。 | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | |
| 特定使用成績調査（遺伝性血管性浮腫 長期投与） | |
| <p>【安全性検討事項】 アナフィラキシー、肝機能障害、出血</p> <p>【目的】 遺伝性血管性浮腫（HAE）の急性発作の発症抑制に対し、12ヵ月間の長期投与例における安全性及び有効性を検討する。</p> <p>【実施計画】 調査期間：本剤の販売開始日～全例調査の承認条件解除時 患者登録期間：本剤の販売開始日～全例調査の承認条件解除時^{注)}</p> <p style="padding-left: 40px;">注) 調査票の作成及び提出を必要とする患者登録期間の終了時期については、患者登録症例数が予定症例数に到達する見込みがたった時点で、調査票回収状況等を踏まえたうえ、目標とする情報が収集可能であることを確認して判断する。</p> <p>予定症例数：全例 ただし、安全性解析対象症例としての調査票回収予定症例数は100例とする。</p> <p>実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は12ヵ月間。</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤のHAE患者を対象とした国内第3相試験（SHP643-302試験）では日本人の安全性情報は限られていることから、日常診療における使用実態下での本剤の長期使用時の安全性及び有効性を検討するために本調査を計画した。</p> <p>本邦におけるHAE診断患者は約450例と報告されている。2021年4月～2022年2月の市場調査に基づくところ、このうちの約2/3が急性発作に対する治療を受けており、さらにその約2/3にあたる約200例程度が長期予防治療を受けるものと想定している。これらのこと及び国内で利用可能な長期予防治療の現状を踏まえ、本剤の製造販売後に本剤が用いられる症例数を想定した結果、安全性解析対象症例としての調査票回収予定症例数を100例とした。一方、現時点において、販売開始3年後（長期処方解禁2年後）には、本剤が用いられる可能性のある医療機関に対する本剤の採用活動が完了するものと見込んでおり、販売開始3年後までには本剤の処方対象となりうる患者に対して各医療機関で処方検討され、100例の安全性解析対象症例が収集されていると考えられるため、患者登録期間は3年と想定した。</p> <p>国内第3相試験（SHP643-302試験）において、アナフィラキシー関連事象の発現頻度は8.3%（1/12例）であり、副作用発現頻度が本調査においても同一であるという仮定の下、100例の収集によりアナフィラキシー関連事象を95%の確率で少なくとも4例検出できると考えられる。</p> <p>【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な検討を行うため。 調査終了3ヵ月後（報告書作成時）：登録症例全例のデータ固定後に集計を実施し、報告書を作成のうえ、提出する。</p> <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医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> | |

- | | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none">・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討する。・ 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化計画の策定要否について検討する。 |
|--|---|

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： 電子添文及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。 |
| 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 | | | | |
|---|----------------|------------------|------|------------------|
| 自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。 | | | | |
| 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6ヵ月後 | 終了 | 作成済（2023年1月提出） |
| 特定使用成績調査（遺伝性血管性浮腫 長期投与） | 100例／100例 | 安全性定期報告時 | 実施中 | 調査終了3ヵ月後（報告書作成時） |
| | | 調査終了3ヵ月後（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 |
|-----------------|----------------|------------|------|-----------|
| 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 | | |
|----------------------------------|------------|------|
| 電子添文及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。 | | |
| 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6ヵ月後 | 終了 |