

オビザー静注用 500 に係る

医薬品リスク管理計画書

武田薬品工業株式会社

**オビザー静注用 500 に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要**

| | | | |
|--------|-------------|-----------------|------------------------|
| 販売名 | オビザー静注用 500 | 有効成分 | スソクトコグアルファ (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 | 87634 |
| 提出年月日 | | 令和 6 年 8 月 30 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】 |
| 既往免疫反応 (anamnestic response) | ショック、アナフィラキシー | 該当なし |
| 中和抗体 (インヒビター) の発生 | 血栓塞栓症 | |
| 1.2 有効性に関する検討事項 | | |
| 該当なし | | |

↓ 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 |
| 市販直後調査 |
| 一般使用成績調査 (全例調査) |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 |
| 該当なし |

↓ 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 |
| 市販直後調査による情報提供 |

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：武田薬品工業株式会社

| 品目の概要 | | | |
|--------|--|------|------------------|
| 承認年月日 | 2024年3月26日 | 薬効分類 | 87634 |
| 再審査期間 | 10年 | 承認番号 | 30600AMX00123000 |
| 国際誕生日 | 2014年10月23日 | | |
| 販売名 | オビザー静注用 500 | | |
| 有効成分 | スソクトコグアルファ（遺伝子組換え） | | |
| 含量及び剤形 | 1バイアルにスソクトコグアルファ（遺伝子組換え）500単位（U）を含有する注射剤 | | |
| 用法及び用量 | 本剤を添付の日本薬局方注射用水 1 mL で溶解し、緩徐に静脈内に注射する。 18歳以上の患者には、初回投与量は体重 1 kg 当たり 200 単位とする。その後は、出血の程度に応じて、血液凝固第 VIII 因子活性や患者の状態を確認しながら投与量と投与頻度を調節する。 | | |
| 効能又は効果 | 後天性血友病 A 患者における出血抑制 | | |
| 承認条件 | <ol style="list-style-type: none"> 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6年6月10日

変更内容の概要：

「一般使用成績調査（全例調査）」の実施計画書及び調査票を改訂（添付資料、軽微改訂）。

変更理由：

調査項目の出血日に時間を追加、併用薬の投与状況の確認内容を追加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 | |
|---|--|
| 既往免疫反応（anamnestic response） | |
| <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内第 2/3 相臨床試験（以下、TAK-672-3001 試験）では、既往免疫反応は^{注）}認められなかった。なお、既往免疫反応の可能性も疑われた臨床検査値異常*は 20.0%（1/5 例）に認められた。</p> <p>海外第 2/3 相臨床試験（以下、OBI-1-301/301a 試験）では、既往免疫反応は認められなかった。なお、既往免疫反応の可能性も疑われた臨床検査値異常*は 24.1%（7/29 例）に認められた。</p> <p>上記臨床試験及び海外製造販売後の自発報告において既往免疫反応の可能性も疑われた臨床検査値異常*及び既往免疫反応に関する有害事象**が報告されていること、また、オビザー静注用 500（以下、本剤）に対する中和抗体（インヒビター）の発生により本剤の有効性の欠如に至る可能性があることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>注）既往免疫反応とは、過去に同じ抗原の曝露を受けている場合に、初めての刺激に比べてより高い二次型の応答又は反応がみられることを指す。</p> <p>*既往免疫反応の可能性も疑われた臨床検査値異常（臨床試験）：</p> <p>抗ヒト血液凝固第 VIII 因子中和抗体（インヒビター）又は抗ブタ血液凝固第 VIII 因子中和抗体（インヒビター）がベースラインから 10 ベセスダ単位（以下、BU）以上増加した場合</p> <p>**既往免疫反応に関する有害事象（海外製造販売後）：</p> <p>MedDRA 標準検索式（以下、SMQ）「効能／効果の欠如」（広域）</p> <p>MedDRA 基本語（以下、PT）「既往反応」、「抗第 VIII 因子抗体増加」、「抗第 VIII 因子抗体陽性」、「抗第 VIII 因子抗体検査」、「抗体検査陽性」、「凝固第 VIII 因子量増加」、「第 VIII 因子抑制」</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（全例調査）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>一般使用成績調査（全例調査）において、既往免疫反応の発現状況を確認するため。</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「8. 重要な基本的注意」の項に記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>既往免疫反応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、適正使用を促進するため。</p> | |
| 中和抗体（インヒビター）の発生 | |
| <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>TAK-672-3001 試験では、中和抗体（インヒビター）の発生*は認められなかった。</p> <p>OBI-1-301/301a 試験では、中和抗体（インヒビター）の発生*は 17.2%（5/29 例）に認められ、うち 2 例は中和抗体（インヒビター）の発生を理由に投与中止に至った。</p> <p>上記臨床試験及び海外製造販売後の自発報告において中和抗体（インヒビター）の発生*及び中和抗体（インヒビター）の発生に関する有害事象**が報告されていること、また本剤に対する中和抗体（インヒビター）の発生により本剤の有効性の欠如に至る可能性があることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>*中和抗体（インヒビター）の発生（臨床試験）：</p> | |

| |
|--|
| <p>抗プタ血液凝固第 VIII 因子中和抗体（インヒビター）が、本剤投与開始前に 0.6 BU 未満であり、かつ、本剤投与開始後に 0.6 BU 以上に増加した場合</p> <p>**中和抗体（インヒビター）の発生に関する有害事象（海外製造販売後）：</p> <p>PT「抗第 VIII 因子抗体増加」、「抗第 VIII 因子抗体陽性」、「抗第 VIII 因子抗体検査」、「抗体検査陽性」、「凝固第 VIII 因子量異常」、「凝固第 VIII 因子量減少」、「状態悪化」、「抑制抗体」、「抑制抗体陽性」、「交差感受性反応」、「第 VIII 因子抑制」</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（全例調査）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>一般使用成績調査（全例調査）において、中和抗体（インヒビター）の発生状況を確認するため。</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、電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「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>中和抗体（インヒビター）の発生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、適正使用を促進するため。</p> |

| 重要な潜在的リスク | |
|---|--|
| ショック、アナフィラキシー | |
| <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>TAK-672-3001 試験では、ショック、アナフィラキシーに関する有害事象*は認められなかった。OBI-1-301/301a 試験では、ショック、アナフィラキシーに関する有害事象*は 3.4%（1/29 例）に認められた。</p> <p>上記いずれの臨床試験においても治験薬との関連が考えられるショック、アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応は認められていないが、上記臨床試験及び海外製造販売後においてショック、アナフィラキシーに関する有害事象*が報告されていること、また、本剤は製造工程においてベビーハムスター腎臓細胞株由来のタンパク質を使用しており、ショック、アナフィラキシーを引き起こすおそれがあることから、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>*ショック、アナフィラキシーに関する有害事象：SMQ「アナフィラキシー反応」（狭域）</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（全例調査）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>一般使用成績調査（全例調査）において、ショック、アナフィラキシーの発現状況を確認するため。</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、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項に記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>ショック、アナフィラキシー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、適正使用を促進するため。</p> | |

血栓塞栓症

重要な潜在的リスクとした理由：

TAK-672-3001 試験では、血栓塞栓症に関する有害事象*は認められなかった。

OBI-1-301/301a 試験では、血栓塞栓症に関する有害事象*は 10.3% (3/29 例) に認められた。

血液凝固第 VIII 因子活性が高い患者では静脈血栓症リスクが高いとの報告があるが[1]、上記いずれの臨床試験においても血栓塞栓症のリスク評価に十分な比較対照データはなく、血液凝固第 VIII 因子の一過性の上昇が血栓塞栓症のリスクになり得るかどうかは不明である。本剤との関連を強く示唆する症例は集積していないものの、上記臨床試験及び海外製造販売後の自発報告において血栓塞栓症に関する有害事象*が報告されていることから、重要な潜在的リスクとした。

*血栓塞栓症に関する有害事象：SMQ「塞栓および血栓」（広域）

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 of 医薬品安全性監視活動
- ・ 追加 of 医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査（全例調査）を実施する。

【選択理由】

一般使用成績調査（全例調査）において、血栓塞栓症の発現状況を確認するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常 of リスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「11.1 重大な副作用」の項に記載し、注意喚起する。

【選択理由】

血栓塞栓症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、適正使用を促進するため。

重要な不足情報

該当なし

参考文献

- [1] Jenkins PV, Rawley O, Smith OP, O'Donnell JS. Elevated factor VIII levels and risk of venous thrombosis. Br J Haematol. 2012;157(6):653-63.

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 | |
| 市販直後調査 | |
| 実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 | 評価、報告の予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内 |
| 一般使用成績調査（全例調査） | |
| <p>【安全性検討事項】 既往免疫反応（anamnestic response）、中和抗体（インヒビター）の発生、ショック、アナフィラキシー、血栓塞栓症</p> <p>【目的】 後天性血友病 A（以下、AHA）患者の出血エピソードの治療薬として本剤を投与したときの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)} 注) 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、目標とする情報が収集可能であることを確認したうえで、患者登録、調査票の作成及び提出を必要とする期間を確定し、その期間以降に本剤の投与を開始した症例は、患者登録及び調査票の作成・提出を不要とする。 予定症例数：25 例 実施方法：中央登録方式にて全例調査を実施する。観察期間は本剤での治療を初めて実施した出血エピソードの開始時から本剤最終投与日（又は投与中止日）の 90 日後まで。</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤の日本人 AHA 患者を対象とした TAK-672-3001 試験において得られている安全性及び有効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本剤を使用したとき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。既往免疫反応（anamnestic response）、中和抗体（インヒビター）の発生、ショック、アナフィラキシー及び血栓塞栓症の発現時には、詳細情報を可能な限り収集する。 希少血液疾患である AHA の本邦における患者数は、血液凝固異常症全国調査において令和 3 年度：271 例、令和 2 年度：254 例、令和元年度：234 例と報告されており、年間予測症例数は概ね 250 例程度と想定される。しかしながら、本剤は投与後のヒト血液凝固第 VIII 因子活性を適時に測定することにより治療効果のモニタリングが可能な医療機関での使用が見込まれることから、本剤が使用される患者数はさらに限定的となると考えられる。そのため、TAK-672-3001 試験の被験者組入れ状況等を踏まえ、症例登録の実現可能性の観点から安全性解析対象とする調査票回収予定症例数として 25 例と設定した。</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 6 ヶ月後（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。 ・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。</p> | |

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 | |
| 市販直後調査による情報提供 | |
| | 実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内 |

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 | 実施中 | 調査終了後2ヵ 月以内 |
| 一般使用成績調査（全例 調査） | 25例／25例 | 安全性定期報告 時 | 実施中 | 調査終了6ヵ月 後（報告書作成 時） |
| | | 調査終了6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

| |
|------|
| 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 | 実施中 |