

ボンベンディ静注用 1300 に係る

医薬品リスク管理計画書

武田薬品工業株式会社

ボンベンディ静注用 1300 に係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ボンベンディ静注用 1300	有効成分	ボニコグ 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 5 年 11 月 15 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】
ショック・アナフィラキシー 血栓塞栓症	インヒビターの発生	なし
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
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
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。

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	2020年3月25日	薬効分類	87634
再審査期間	10年	承認番号	30200AMX00424000
国際誕生日	2015年12月8日		
販売名	ボンベンディ静注用1300		
有効成分	ボニコグ アルファ (遺伝子組換え)		
含量及び剤形	1バイアル中に、ボニコグ アルファ (遺伝子組換え) 1300 [国際単位 (IU)] を含有する凍結乾燥注射剤 (溶解液付)		
用法及び用量	本剤を添付の溶解液 10 mL で溶解し、4 mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。 通常、18歳以上の患者には、体重 1 kg 当たり 40~80 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。		
効能又は効果	von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制		
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	2020年10月1日に武田薬品工業株式会社がシャイアー・ジャパン株式会社から製造販売承認を承継した。		

変更の履歴

前回提出日

2022年6月27日

変更内容の概要：

1. 「1. 医薬品リスク管理計画の概要」の「1.1 安全性検討事項」の「重要な特定されたリスク」及び「重要な潜在的リスク」について、臨床試験における症例数並びに臨床試験で認められた発現頻度及び製造販売後における発現状況を更新。
2. 「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（一般使用成績調査）」において、調査期間及び患者登録期間を変更。
3. 一般使用成績調査の実施計画書の患者の登録方法、調査票の作成及び提出、全例調査の確認、実施予定期間、調査項目及び業務委託機関の業務内容を変更（添付資料）。

変更理由：

1. 海外第Ⅲ相試験（071301 試験）の成績及び製造販売後の発現状況を反映したため。記載整備のため。
- 2., 3. 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。
3. 委託業務を追加したため。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	
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： 本剤を投与した臨床試験（90例） ^{注）} において、重度の過敏症やアナフィラキシーは報告されていないが、悪心3例（3.33%）、胸部不快感1例（1.11%）、そう痒症1例（1.11%）等、過敏症の可能性のある症状が本剤との因果関係が否定できない事象として報告されている。また、海外の副作用自発報告として、アナフィラキシーが報告されている。	
注） von Willebrand 病を有する患者を対象とした4つの臨床試験〔第I相臨床試験（070701試験）及び第III相臨床試験（日本人を含む071001試験及び071101試験、日本人を含まない071301試験）〕	
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 一般使用成績調査 【選択理由】 一般使用成績調査は、本剤の製造販売後における臨床使用経験から安全性情報を収集するため実施する。臨床診療における本剤の日常的な使用実態下の、過敏症の発現状況と患者背景について、広範囲にわたる患者情報を収集する。 過敏症が報告された場合は、自発報告又は使用成績調査からの結果のいかんに関わらず、可能な限り詳細に情報を収集し、本剤の安全性を評価する。	
リスク最小化活動の内容及びその選択理由： ・ 通常のリスク最小化活動 【内容】 ・ 電子添文の「11.1.1 ショック、アナフィラキシー」の項及び患者向医薬品ガイドで注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し、本剤の適正使用に関する理解を促す。	
血栓塞栓症	
重要な特定されたリスクとした理由： 本剤を投与した臨床試験（90例） ^{注）} のうち、071101試験において、人工股関節全置換術を受けた1例（1.11%）に2件の血栓性有害事象（術後4日目に非重篤な非閉塞性血栓症として1件、術後8日目に重篤な深部静脈血栓症として1件）が本剤との因果関係が否定できない事象として報告された。また、海外製造販売後において、深部静脈血栓症、血栓症、肺塞栓症等が報告されている。 また、ADAMTS13低値やその他のリスク因子を有する患者への投与、及び血液凝固第VIII因子製剤との併用下における過剰な血液凝固第VIII因子レベルが持続した場合に、血栓塞栓症のリスクが上昇する可能性がある。	
注） von Willebrand 病を有する患者を対象とした4つの臨床試験〔第I相臨床試験（070701試験）及び第III相臨床試験（日本人を含む071001試験及び071101試験、日本人を含まない071301試験）〕	
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
一般使用成績調査

【選択理由】

一般使用成績調査は、本剤の製造販売後における臨床使用経験から安全性情報を収集するため実施する。臨床診療における本剤の日常的な使用実態下の、血栓塞栓症の発現状況と患者背景について、広範囲にわたる患者情報を収集する。

血栓塞栓症が報告された場合は、自発報告又は使用成績調査からの結果のいかに関わらず、可能な限り詳細に情報を収集し、本剤の安全性を評価する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

- ・ 通常のリスク最小化活動

【内容】

- ・ 電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「9.1.2 血栓塞栓性事象のリスクのある患者」、「11.1.2 血栓塞栓症」の項及び患者向医薬品ガイドで注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し、本剤の適正使用に関する理解を促す。

重要な潜在的リスク

インヒビターの発生

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤は遺伝子組換えヒト von Willebrand 因子（以下、rVWF）であり、内因性 von Willebrand 因子（以下、VWF）と同様に作用する。また、本剤を投与した臨床試験（90例）^{注）}において、本剤又は血液凝固第 VIII 因子に対する中和抗体（以下、インヒビター）の発生は認められていない。しかしながら、以下の報告から、本剤が外来性抗原としての免疫反応を誘導しインヒビターが産生されることにより、本剤の臨床上の有効性欠如につながる可能性も考えられることから、インヒビターの発生を本剤の重要な潜在的リスクとした。

- ・ 血漿分画製剤を投与された患者における VWF に対するインヒビターの発現は稀であるが重篤な合併症であり、von Willebrand 病の、主に 3 型の患者において 5～10%に発現する^{1),2)}。
- ・ インヒビターを発生した患者で、VWF 製剤の有効性が減弱又は消失することがあり、ときにアナフィラキシー反応を伴う場合がある³⁾。

注) von Willebrand 病を有する患者を対象とした 4 つの臨床試験 [第 I 相臨床試験 (070701 試験) 及び第 III 相臨床試験 (日本人を含む 071001 試験及び 071101 試験、日本人を含まない 071301 試験)]

- 1) James P, Lillicrap D, Mannucci P. Alloantibodies in von Willebrand disease. Blood. 2013; 122(5):636-40.
- 2) Mannucci P, Federici A. Antibodies to von Willebrand factor in von Willebrand disease. Adv Exp Med Biol. 1995; 386:87-92.
- 3) Mannucci P, Tamaro G, Narchi G, et al. Life-threatening reaction to factor VIII concentrate in a patient with severe von Willebrand disease and alloantibodies to von Willebrand factor. Eur J Haematol. 1987; 39(5):467-70.

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
一般使用成績調査

【選択理由】

	<p>一般使用成績調査は、本剤の製造販売後における臨床使用経験から安全性情報を収集するため実施する。臨床診療における本剤の日常的な使用実態下の、インヒビター発生の発現状況と患者背景について、広範囲にわたる患者情報を収集する。</p> <p>インヒビター発生による何らかの事象が報告された場合は、自発報告又は使用成績調査からの結果のいかんに関わらず、可能な限り詳細に情報を収集し、本剤の安全性を評価する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動 <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 電子添文の「8. 重要な基本的注意」の項及び患者向医薬品ガイドで注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し、本剤の適正使用に関する理解を促す。</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	
一般使用成績調査	
<p>【安全性検討事項】 ショック・アナフィラキシー、血栓塞栓症、インヒビターの発生</p> <p>【目的】 使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討する。</p> <p>【実施計画】 調査期間：販売開始日～2025年3月31日^{注1)} 患者登録期間：販売開始日～2025年3月31日^{注1)} <u>注1) 患者登録が予定症例数（75例）に到達したことから、2023年9月30日までに本剤が処方された症例について患者登録、調査票の作成及び提出を依頼し、2023年10月1日以降に本剤が処方された症例については、患者登録、調査票の作成及び提出は不要とする。ただし、全例調査の承認条件が解除されるまでは、必要に応じて調査票を回収して適切な情報を入手できる体制を維持する。</u> 対象患者：本剤投与患者 目標症例数：75例 実施方法：全例調査方式にて実施する。 観察期間：本剤投与開始から1年間 調査項目：患者背景（性別、人種、患者識別番号、生年月日等、観察期間中に収集可能な患者背景情報）、本剤の投与状況及び血液凝固第VIII因子製剤の併用状況、本剤投与の中止／中止理由、有効性、副作用、VWF リストセチンコファクター活性（VWF:RCo）、血液凝固第VIII因子活性（FVIII:C）、D-ダイマー等の血液凝固活性化に関する検査値、臨床検査（臨床的に意義のある異常変動）</p> <p>【実施計画の根拠】 国内における von Willebrand 病の患者数は1,283名であるが、そのうち1,080名が18歳以上であると推定される⁴⁾。 von Willebrand 病患者のうち、血漿由来 VWF/FVIII（pdVWF/FVIII）濃縮製剤による治療率は約46%と報告されていることから⁵⁾、497例が rVWF 製剤による治療を受けると推定される。 本剤販売開始から2年間の市場占有率は約15%であると想定したことから、目標症例数を75例と設定することが妥当であると考える。</p> <p>4) 厚生労働省委託事業『血液凝固異常症全国調査平成29年度報告書』公益財団法人エイズ予防財団発行 5) Nishino M, Report of Survey on VWD patients in Japan. Journal of JSTH 2008; 19(2): 311-318.</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。 報告書作成時：臨床試験結果との比較を含む安全性評価を実施する。</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。 得られた結果を踏まえ、追加の安全性監視活動及び／又はリスク最小化活動の実施要否を検討する。</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（2021年4月提出）
一般使用成績調査	75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）
		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