

イスポロクト[®]静注用 500
イスポロクト[®]静注用 1000
イスポロクト[®]静注用 1500
イスポロクト[®]静注用 2000
イスポロクト[®]静注用 3000
に係る医薬品リスク管理計画書

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

イスパロクト®静注用 500/1000/1500/2000/3000 に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	イスパロクト®静注用 500 イスパロクト®静注用 1000 イスパロクト®静注用 1500 イスパロクト®静注用 2000 イスパロクト®静注用 3000	有効成分	ツロクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え)
製造販売業者	ノボ ノルディスク ファーマ 株式会社	薬効分類	876349
提出年月日		令和 4 年 11 月 28 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】
インヒビターの発生	不適切な試薬を用いた血液凝固第 VIII 因子活性測定に起因する過量投与	該当なし
ショック、アナフィラキシー		
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
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
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
医療従事者向け資材の作成と提供

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： ノボ ノルディスク ファーマ 株式会社

品目の概要			
承認年月日	2019年9月20日	薬効分類	876349
再審査期間	8年	承認番号	①30100AMX00229000 ②30100AMX00230000 ③30100AMX00231000 ④30100AMX00232000 ⑤30100AMX00233000
国際誕生日	2019年2月19日		
販売名	① イスパロクト® 静注用 500 ② イスパロクト® 静注用 1000 ③ イスパロクト® 静注用 1500 ④ イスパロクト® 静注用 2000 ⑤ イスパロクト® 静注用 3000		
有効成分	ツロクトコグ アルファ ペゴル(遺伝子組換え)		
含量及び剤型	含量:1バイアル中 ① 500 国際単位 ② 1000 国際単位 ③ 1500 国際単位 ④ 2000 国際単位 ⑤ 3000 国際単位 剤型:注射剤		
用法及び用量	本剤を添付の専用溶解液全量で溶解し、1～2mL/分で緩徐に静脈内に注射する。 通常、1回体重 1kg 当たり 10～30 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。 定期的に投与する場合、12歳以上の患者には、通常、1回体重 1kg 当たり 50 国際単位を 4 日毎に投与する。なお、患者の状態に応じて、1回体重 1kg 当たり 50 国際単位を週 2 回、又は 1回体重 1kg 当たり 75 国際単位を週 1 回投与することもできる。 12歳未満の小児には、通常、1回体重 1kg 当たり 60 国際単位を週 2 回投与する。なお、患者の状態に応じて、1回体重 1kg 当たり 50～75 国際単位を週 2 回又は 3 日毎に投与することもできる。		
効能又は効果	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考			

変更の履歴

前回提出日：2022年6月10日

変更内容の概要：

1. 「1.1 安全性検討事項」及び「2. 医薬品安全性監視計画の概要」より、製造販売後臨床試験 (NN7088-3908 試験) の記載を削除。
2. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」を更新及び記載整備。

変更理由：

- 1 及び 2. 製造販売後臨床試験 (NN7088-3908 試験) の終了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	
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>タンパク製剤の静脈内投与は免疫システムのトリガーとなり、抗体が産生されることがある。血液凝固第VIII因子 (FVIII) 欠乏症の患者は、FVIII欠乏症以外の患者に比べ、免疫システムが本剤を抗原として認識しやすいため、阻害(中和)作用を有する抗体(インヒビター)が発生する可能性がある。</p> <p>患者にインヒビターが発生すると、本剤の効果の減弱や欠如につながるリスクがあるため、インヒビターの発生は患者にとって重大な影響を及ぼす。インヒビターの発生によって出血が続くと、関節障害の発現や、頭蓋内出血のような重篤な出血を起こすリスクが高くなり、患者のQOLあるいは生命に影響する。</p> <p>本剤では、2017年8月15日までに、治療歴のある患者を対象とした本剤の臨床試験(NN7088-3859試験)において1例、また継続中の治療歴のない患者を対象とした臨床試験(NN7088-3908試験)において、4例(日本人1例を含む)のインヒビターの発生が報告されている。</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<ul style="list-style-type: none">・ 一般使用成績調査(NN7088-4484) <p>【選択理由】</p> <p>インヒビター発生リスクについて評価し、その特性を明らかにするため</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、次の資料にインヒビターの発生について記載し注意喚起する。<ul style="list-style-type: none">・ 医療従事者：添付文書(「8.重要な基本的注意」及び「11.2その他の副作用」の項)・ 患者：患者向医薬品ガイド <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対して注意喚起を行い、適正使用を促すため。</p>

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：

FVIIIのような外因性のタンパク製剤の静脈内注射は過敏症やアレルギー反応を引き起こす潜在的なリスクがある。また、市販されているFVIII含有製剤で、アナフィラキシーを含む過敏症やアレルギー反応の報告がある。

タンパク製剤に対する免疫反応は軽度～重症と幅広く、生命を脅かすような重症のアレルギー反応となることがある。

本剤では、治療歴のある小児患者を対象とした本剤の臨床試験(NN7088-3885試験)において、2017年8月15日までに、重篤な過敏症が1例(外国症例)報告されているが、ショック、アナフィラキシーの報告はない。

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(NN7088-4484)

【選択理由】

ショック、アナフィラキシーを含むアレルギー反応/過敏症について評価し、その特性を明らかにするため

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、次の資材にショック、アナフィラキシーを含むアレルギー反応/過敏症について記載し注意喚起する。
 - 医療従事者：添付文書(「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「11.1 重大な副作用」の項)
 - 患者：患者向医薬品ガイド

【選択理由】

医療従事者及び患者に対して注意喚起を行い、適正使用を促すため。

重要な潜在的リスク

不適切な試薬を用いた血液凝固第VIII因子活性測定に起因する過量投与

重要な潜在的リスクとした理由：

FVIII活性は世界中で広く利用されている凝固一段法を用いて測定することが可能であるが、PEG成分と活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)試薬の干渉により、aPTT試薬の種類によって、測定結果が見かけ上、低値を示すことがある。¹⁾²⁾³⁾
FVIII活性の過小評価は結果的に本剤の過量投与による血栓塞栓症の発現につながるおそれがある。

- 1) 社内資料：aPTT試薬を評価するために実施した311853試験結果
- 2) 社内資料：aPTT試薬を評価するために実施した試験結果 (Study report, NN7088, Evaluation of recovery of turoctocog alfa pegol spiked into congenital haemophilia A plasma using aPTT reagents and chromogenic assay specific for Japan)
- 3) 文献：Hillarp A, Bowyer A etc, Measuring FVIII activity of glycopegylated recombinant factor VIII, N8-GP, with commercially available one-stage clotting and chromogenic assay kits: a two-centre study. Haemophilia. 2017;23(3):458-465.

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(NN7088-4484)

【選択理由】

FVIII活性の測定に用いる試薬の情報を含め本剤の過量投与の情報を収集し、FVIII活性の測定法に起因する不適切な治療の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として、以下の資料にFVIII活性の測定に関する情報を記載し注意喚起する。
 - 医療従事者：添付文書(「重要な基本的注意」の項)
- 追加のリスク最小化活動
 - 医療従事者向け資料の作成、配布を行う。

【選択理由】

医療従事者に対して本剤に適した測定試薬の情報を提供し、適切な検査の実施と適正使用を促すため。

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、文献・学会情報、外国措置報告等の収集・評価・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	
一般使用成績調査(NN7088-4484)	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>重要な特定されたリスク</p> <ul style="list-style-type: none">・ インヒビターの発生・ ショック、アナフィラキシー <p>重要な潜在的リスク</p> <ul style="list-style-type: none">・ 不適切な試薬を用いた血液凝固第 VIII 因子活性測定に起因する過量投与 <p>【目的】</p> <p>使用実態下での本剤の長期投与における安全性及び有効性の評価</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施予定期間：販売開始後 5 年間 登録期間：販売開始後 3 年間 各患者の観察期間：2 年間</p> <p>目標症例数：15 例 なお、症例数が 15 例を超えた場合であっても 3 年間の登録期間中は登録を継続する。</p> <p>試験デザイン：本調査は、血液凝固第 VIII 因子欠乏患者を対象とした、本剤投与の安全性及び有効性を検討する、多施設共同、非ランダム化、1 群、非介入による製造販売後調査である。</p> <p>実施方法：連続登録方式</p> <p>対象患者：販売開始後に本剤の投与を開始した血液凝固第 VIII 因子欠乏患者</p> <p>調査項目：患者背景、本剤の投与状況、併用薬・併用療法、臨床検査 (FVIII レベル、FVIII インヒビターの発生も含む)、有害事象 (ショック、アナフィラキシー、インヒビター発生を含む)、有効性</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>本剤を投与する血液凝固第 VIII 因子欠乏患者を対象に、実診療における安全性および有効性を評価するため本調査のデザインを選択した。本製造販売後調査の 3 年間の登録期間内でおおよそ 15 例が収集可能であると見込んでいる。</p> <p>本剤の発売後の使用予測ならびに登録患者数の増加予想を鑑み、登録期間 3 年間で 56 例の患者が本剤を使用し、そのうち約 30% の患者が本調査に登録されると予想した。そのため本調査における目標症例数を 15 例と設定した。また、本剤の主な使用が想定される定期補充療法の患者において週 1 回投与を選択した場合にも 100 曝露日以上観察が可能となるよう、観察期間を 2 年間と設定した。</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に検討を行う)
- ・ 最終調査報告書作成時(全調査データ固定後に安全性及び有効性の評価を行う)

【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。

- ・ インヒビターの発生、ショック、アナフィラキシーの発生について、本剤による副作用としての発現率や危険因子が明確になった場合には、添付文書や資材の改訂の要否を検討する。
- ・ 新たな安全性検討事項が特定された場合、本調査計画の変更の要否及び追加の安全性監視活動の要否について検討を行う。
- ・ 新たな安全性検討事項が特定された場合、追加のリスク最小化策の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	
医療従事者向け資材（血液凝固第 VIII 因子活性測定の手引き）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 重要な潜在的リスク</p> <ul style="list-style-type: none">不適切な試薬を用いた血液凝固第 VIII 因子活性測定に起因する過量投与 <p>【目的】 本剤に適した血液凝固第 VIII 因子活性測定法について情報提供し、適切な検査の実施と、適正使用を医療従事者に促すため。</p> <p>【具体的な方法】 納入施設に対し、医薬情報担当者が配布、説明し、資材の活用を依頼する。 資材名：血液凝固第 VIII 因子活性測定の手引き</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告の報告時、再審査申請時に内容の更新の必要性を検討する。</p>

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				
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、外国措置報告等の安全性情報の収集・評価・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	該当なし	販売開始から 6ヵ月後	終了	作成済み (2020年9 月提出)
一般使用成績調査 (NN7088-4484)	15例	・安全性定期報告時 ・調査開始後5 年(最終報告書 作成時)	実施中	調査開始後 5年(最終調 査報告書作 成時)
治療歴のない重症血友病 A患者を対象とした製造 販売後臨床試験 (NN7088-3908 試験)	125症例(実施予定被 験者数)うち日本人被 験者5例(予定)	・安全性定期報 告時 ・治験総括報告 書作成時	終了	作成済み (2022年9 月提出)
治療歴のある重症血友病 A患者を対象とした製造 販売後臨床試験 (NN7088-4410 試験)	約170例(実施予定被 験者数)うち日本人被 験者6例(予定)	・安全性定期報 告時 ・治験総括報告 書作成時	終了	作成済み (2021年9 月提出)

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を作成し、必要に応じて改訂するとともに情報提供を行う		
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	販売開始から6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材(血液凝固第VIII因子活性測定の手引き)の作成と提供	安全性定期報告の報告時、再審査申請時	実施中