

ブリニューラ脳室内注射液 150 mg 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、BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

ブリニューラ®脳室内注射液 150 mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ブリニューラ®脳室内注射液150 mg	有効成分	セルリポナーゼ アルファ (遺伝子組換え)
製造販売業者	BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社	薬効分類	873959
提出年月日		令和5年12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】
アナフィラキシーを含む過敏症反応	痙攣	長期投与時の安全性
医療機器関連合併症(脳室アクセスデバイスからの漏出、医療機器の不具合、髄膜炎を含む感染症など)	心疾患/徐脈	
1.2. 有効性に関する検討事項		
長期投与時の有効性		

↓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
一般使用成績調査

↓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(投与ガイド)の作成・配布

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 : BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社

品目の概要			
承認年月日	2019年9月20日	薬効分類	873959
再審査期間	10年間	承認番号	30100AMX00236000
国際誕生日	2017年4月27日		
販売名	ブリニューラ [®] 脳室内注射液 150 mg		
有効成分	セルリポナーゼ アルファ (遺伝子組換え)		
含量及び剤形	1バイアル中、セルリポナーゼ アルファ (遺伝子組換え) 150 mg/5 mL を含有する。		
用法及び用量	通常、セルリポナーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、300 mg を 2 週間に 1 回、脳室内投与する。なお、患者の状態、年齢に応じて適宜減量する。		
効能又は効果	セロイドリポフスチン症 2 型		
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。 ・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5年4月18日

変更内容の概要：

一般使用成績調査（190-506 試験）の実施計画書の改訂のため。

変更理由：

・ IgE の検査の継続は不要と判断されたため、一般使用成績調査（190-506 試験）の実施計画書の改訂を実施した。

・ 定義の修正、用語の修正等の軽微な修正を行った。

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	
アナフィラキシーを含む過敏症反応	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 過敏症反応は酵素補充療法で一般的に認められる副作用であり、生命を脅かす重症度となる場合がある。臨床試験及び外国の市販後において、アナフィラキシーを含む過敏症反応が報告されている。副作用の発現割合及び潜在的重症度に基づき、アナフィラキシーを含む過敏症反応を重要な特定されたリスクとした。</p> <p>考えられる作用機序</p> <ul style="list-style-type: none">・ どのタンパク質製剤の曝露にもみられるように、重度のアレルギー型反応が起きる可能性がある。セルリポナーゼ アルファに曝露すると、患者の免疫系がセルリポナーゼ アルファに対して抗体を産生したり、その他の炎症反応を生じる可能性がある。 <p>発現割合</p> <ul style="list-style-type: none">・ 臨床試験（190-201/202試験）では、被験者24例中16例（67%）で過敏症反応が報告され、そのうち1例が日本人患者であった。報告された事象のうち、最も発現頻度が高い事象（基本語）は過敏症であり、24例中9例（38%）に発現し、合計件数42件中15件を占めた。過敏症の報告のうち、主な症状は発熱、嘔吐、髄液細胞増加症や易刺激性であった。これらは古典的免疫介在性過敏症と一致しない。・ アナフィラキシーは、190-201/202試験では報告されなかったが、2019年4月時点で実施中の190-203試験で1例1件、外国で市販後に1例報告されている。・ 190-201/202試験において、日本人被験者での一過性免疫原性を含め、脳脊髄液中及び血清中における抗セルリポナーゼアルファ抗体(ADA)は8/24例（33%）及び19/24例（79%）に認められた。グレード3の過敏症反応が見られた全ての被験者に対して薬物特異的免疫グロブリンE（IgE）の検査が行われ、全て陰性であった。ADA反応と過敏症反応の発現割合・重症度の相関は見られなかった。（2016年11月現在） <p>重篤性／転帰</p> <ul style="list-style-type: none">・ 臨床試験（190-201/202試験）では、被験者24例中7例（29%）に重篤な副作用が発現した。転帰に関しては、事象のほとんどが、自然回復するか、医療介入（抗ヒスタミン剤、解熱剤、コルチコステロイド等）で回復している。・ 190-203試験及び外国の市販後で報告されたアナフィラキシーは、いずれも重篤であった。

重症度

- ・ 臨床試験（190-201/202試験）では、被験者24例中4例（17%）に重度の副作用（CTCAEグレード3）が発現した。

根拠情報源：臨床試験（190-201/202試験、190-203試験）2018年4月現在、及び市販後報告、DSUR（2019年4月現在）

**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」の実施

【選択理由】

臨床試験中に過敏症反応の特徴判定を実施したが、症例数により限界がある。一般使用成績調査により、市販後の状況下における過敏症反応の発現割合及び重症度の特徴判定をさらに実施することができる。

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として、添付文書の「1. 警告」、「7. 用法・用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」、「11. 副作用」の項の記載により、注意喚起する。また、「17. 臨床試験」に免疫原性の試験結果を記載する。

【選択理由】

添付文書にはアナフィラキシーを含む過敏症反応の発現割合、重症度、経過観察及び処置・管理に関する情報に加え、前投与に関する推奨事項が含まれており、これらによって市販後の状況下で本剤を安全に投与するために必要な情報が医療従事者に提供されると考えられた。

医療機器関連合併症（脳室アクセスデバイスからの漏出、医療機器の不具合、髄膜炎を含む感染症など）

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤は脳室アクセスデバイスを含む医療機器を用いて投与する。臨床試験及び外国における市販後において、重篤な事象を含む医療機器関連合併症（脳室アクセスデバイスからの漏出、医療機器の不具合、髄膜炎を含む感染症など）が認められている。また、臨床試験では認められていないが、脳室アクセスデバイスの使用による水頭症の報告がある（Pediatric Blood Cancer. 2014; 61: 1590-2.）。

重篤な医療機器関連合併症は、生命を脅かす事象となり脳神経外科的介入を必要とする可能性がある。水頭症は、発現すると、無症候性のものから重度で脳神経外科的介入を必要とするものまでありうる。

医療機器関連合併症の発現割合及び潜在的重症度に基づき、これらを重要な特定されたリスクとした。

考えられる作用機序

- ・ どの植込みデバイスにもみられるように、デバイス不具合、細菌混入による感染、閉塞や位置異常が起きる可能性がある。

発現割合

- ・ 臨床試験（190-201/202試験）において、被験者24例中14例（58%）が合計50件の医療機器関連合併症を発現した。2回以上発現したデバイスに関する問題は、注射針の問題、デバイス漏出、CSF細胞増加症、デバイス機能不良及びプロピオニバクテリウム感染であった。被験者24例中4例（17%）に、治療を必要とするデバイス関連感染4件が認められた。この治療は具体的には、デバイス除去と、投与継続のためのその後の再留置からなる。

重篤性／転帰

- ・ 臨床試験（190-201/202試験）において、被験者24例中7例（29%）に、重篤な医療機器関連合併症が12件見られたが、その全てが回復している。非重篤症例も含めほとんどが、自然回復するか、医療介入（抗生剤等）で回復している。

重症度

- ・ 軽度から重度の感染及び髄膜炎（NCI CTCAE グレード1からグレード3）を含むデバイスに関する問題が認められた。髄膜炎は、軽度で無症候性のものから、抗生物質や外科的介入を要する重症のものまでである。

根拠情報源：臨床試験（190-201/202試験）、CTD 2.7.4.6.2：市販後副作用 2018年4月現在

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」の実施

【選択理由】

臨床試験中に医療機器関連合併症の特徴判定を実施したが、症例数により限界がある。一般使用成績調査により、市販後の状況下における過敏症反応の発現割合及び重症度等の傾向を検討するため。

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、添付文書の「2. 禁忌」、「8. 重要な基本的注意」、「14. 適用上の注意」の項の記載により、注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（投与ガイド）の作成・配布

【選択理由】

添付文書及び投与ガイドには、医療機器関連合併症のリスクに関する情報と本剤の適切な保管、調製及び投与に関する情報が含まれており、市販後の状況下で医療機器関連合併症のリスクを最小化するために必要な情報が医療従事者に提供されると考えた。

重要な潜在的リスク

痙攣

重要な潜在的リスクとした理由：

痙攣はセロイドリポフスチン症 2 型患者によく見られ、このような集団に発現することが予想される (Pediatr Endocrinol Rev 2016; 13: Suppl 1: 682-8)。痙攣は、臨床試験 (190-201/190-202 試験) において最も多く認められた副作用のひとつで、日本人 1 例を含む 24 例中 23 例 (96%) に発現した。痙攣の発現には、原疾患の影響も考えられるため、セルリポナーゼ アルファと痙攣関連副作用との因果関係は明確ではないが、臨床試験中に認められた痙攣の発現割合及び重症度も考慮し、重要な潜在的リスクとした。

考えられる発現機序

- ・ 本剤の脳室内スペースへの投与が発作の発端に影響し、痙攣を誘因し得る。

発現割合

- ・ 臨床試験 (190-201/202試験) において被験者の24例中23例 (96%) に、痙攣のMedDRA標準検索式 (SMQ) に該当する有害事象が認められた。報告された主な基本語は、痙攣発作14例 (58%)、てんかん13例 (54%) 及び全身性強直性間代性発作13例 (54%) であった。

重篤性／転帰

- ・ 臨床試験 (190-201/202試験) において24例中5例 (21%) に重篤な痙攣が発現した。事象のほとんどが、自然回復するか、医療介入 (抗痙攣薬) で回復している。

重症度

- ・ 軽度から重度にまたがる痙攣関連事象 (NCI CTCAE グレード1~4) が認められたが、ほとんど (>90%) は重症度グレード1~2 (軽度から中等度) であった。

根拠情報源：臨床試験 (190-201/202 試験) 2018 年 4 月現在

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」の実施

【選択理由】

- ・ 本剤の投与経験は限られるため、製造販売後調査での情報収集・評価を行う。

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、添付文書の「11.2その他の副作用」の項の記載により、注意喚起する。

【選択理由】

添付文書には痙攣の発現率及び重症度に関する情報が含まれており、市販後の状況下で本剤を安全に投与するため、これらの情報を医療従事者に提供することが重要である。

心疾患／徐脈

重要な潜在的リスクとした理由：

臨床試験（190-201/202 試験）において、異常な ECG（心電図）、徐脈及び低血圧が認められている。臨床試験でみられた ECG 変化のうち、臨床的に意味があると判断されたものはなかった。また、報告された心疾患／徐脈は、原疾患の治療としての抗てんかん薬による場合等もあり、セルリポナーゼ アルファと心疾患／徐脈との因果関係は明確ではない。心疾患／徐脈の潜在的重症度も考慮して、心疾患／徐脈を重要な潜在的リスクとした。

考えられる発現機序

- ・ 不明である。

発現割合

- ・ 臨床試験（190-201/202試験）で24例中18例（75%）のベースラインECGが正常、4例（17%）のベースラインECGに異常があった。本剤投与後に、24例中18例（75%）のECGに1回以上異常が認められた。
- ・ ECG異常で臨床的に意味があると判断されたものはなかった。450 msec を超えるQTcFの延長はみられなかった。
- ・ 24例中5例（21%）に、MedDRA器官別大分類（心臓障害）に該当する事象が認められ、2例（8%）に認められた徐脈が、最も報告が多い基本語であった。

重篤性/転帰

- ・ 臨床試験において、重篤な心疾患／徐脈は報告されていない。心疾患／徐脈のほとんどが、自然回復するか、医療介入（心血管薬等）で回復している。

重症度

- ・ どの事象も重症度は軽度又は中等度で、CTCAEグレードは1～2であり、投与変更をせずに回復していた。徐脈を含む心疾患の発現・進展に関し、危険因子もリスク群は特定されていない。

根拠情報源：臨床試験（BMN 190-201、BMN 190-202）2018年4月現在

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」の実施

【選択理由】

一般使用成績調査により、市販後の状況下で、ECG 変化及び心疾患の発現割合及び重症度の特徴判定をさらに実施することができる。

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として、添付文書の「8. 重要な基本的注意」、
「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項の記載により、注意喚起する。

【選択理由】

添付文書には心疾患及び ECG 観察に関する注意情報が記載されており、本剤を安全に使用するため、これらの情報を添付文書を通じ医療従事者に提供することが重要である。

重要な不足情報

長期投与時の安全性

重要な不足情報とした理由：

本剤は患者の生涯にわたり使用されることが想定される。セロイドリポフスチン症 2 型患者における本剤の長期安全性及び忍容性を判断するには長期にわたる情報収集が必要である。

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」の実施

【選択理由】

一般使用成績調査により、市販後の状況下で、長期安全性及び忍容性の特徴判定をさらに実施することができる。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

該当なし

【選択理由】

本剤の安全性は 9 年間の長期間の使用成績調査において検討される。現時点では添付文書での注意喚起は行わない。使用成績調査の結果に応じて注意喚起の必要性を検討する。

1. 2 有効性に関する検討事項

長期投与時の有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本剤は長期投与が想定されるため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 一般使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 市販後の日常診療下における本剤治療のベネフィット/リスクについての追加情報を得るために、9年間の調査期間に患者から6ヵ月ごとに患者のCLN2臨床評価尺度（運動領域及び言語領域）データを収集する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 国内外 of 有害事象、研究報告（文献等）及び外国での安全確保措置 of 情報 of 収集・評価・分析を行い、安全対策を検討する。	
追加 of 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】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 長期使用時の安全性・ アナフィラキシーを含む過敏症反応・ 医療機器関連合併症（脳室アクセスデバイスからの漏出、医療機器の不具合、髄膜炎を含む感染症など）・ 心疾患／徐脈・ 痙攣 <p>【目的】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 本調査 of 主要目的は、セロイドリポフスチン症 2 型（CLN2）患者での長期使用における安全性を評価することである。・ 本調査 of 副次目的は下記からなる：<ul style="list-style-type: none">・ 重篤な過敏症反応（アナフィラキシーを含む）、重篤な心疾患／徐脈、重篤なデバイス関連合併症及び痙攣 of 発現状況をさらに評価すること。・ CLN2 臨床評価尺度（運動ドメイン及び言語ドメイン） of 患者パフォーマンスに対する <u>重篤な有害事象発現</u> による影響を評価すること。 <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 対象集団：セロイドリポフスチン症 2 型（CLN2）患者・ 調査期間：発売から 9 年間・ 登録期間：発売から 9 年間・ 観察期間：登録時から調査期間終了まで・ 調査方法・調査デザイン：全例調査。EDC 又は紙 of 調査票による調査。・ 推定症例数：本剤が投与された全症例（9 年間 of 登録期間で推定 9 例）

【実施計画の根拠】

・ 調査・観察期間：

本剤は患者の生涯にわたり使用されることが想定され、長期投与期間での安全性を検討する。

・ 推定症例数：

外国での疫学調査、日本での新生児等統計（厚生労働省人口動態統計）から推定した。ドイツでは出生児 10 万人あたり約 0.46 人の発生率と示唆されており、北欧では 100 万人あたり 0.6~0.7 人の有病率と推定されている（Am J Med Genet. 1992;42(4):536-8、Neuropediatrics. 1997;28(1):6-8）。また米国では、CLN2 の発生率は出生児 10 万人あたり約 0.5 人と推定されている（Am J Med Genet. 1992;42(4):536-8）。

【節目となる予定の時期】

・ 安全性定期報告時及び再審査申請時

安全性、忍容性について包括的なデータマネジメント／統計解析を行う。

【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】

- ・ 以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しの検討を行う。
- ・ 解析された調査結果から新たな安全性リスクを特定した場合、新たなリスク最小化策の策定を検討する。

【安全性監視活動の実施状況及び得られた結果の評価、又は総合機構への報告を行う節目となる予定の次期及びその根拠】

・ 実施状況

一般使用成績調査を全例調査で発売後から 9 年間実施予定である。

・ 節目となる予定の次期及びその根拠

9 年間の長期使用の全例調査を行い、安全性定期報告時、及び再審査申請時に検討・措置実施（予定）について報告する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

一般使用成績調査	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」に準じる。

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： 添付文書による情報の提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（投与ガイド）の作成・配布	
	<p>【安全性検討事項】 医療機器関連合併症（脳室アクセスデバイスからの漏出、医療機器の不具合、髄膜炎を含む感染症など）</p> <p>【目的】 本剤の適切な保管、調製及び投与について情報提供し、医療機器関連合併症のリスクを最小化する</p> <p>【具体的な方法】 「投与ガイド」を作成し、MRが初回納入時等に医療従事者に配布する。</p> <p>【節目となる予定の時期及び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】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 安全性定期報告時及び再審査申請時・ 医療機器関連合併症のリスク評価結果に基づき、「投与ガイド」を見直し、必要な改訂、又は新たな注意喚起文書の作成を検討する。

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				
国内外の個別有害事象／感染症症例報告、研究報告（文献等）、外国での安全確保措置情報を収集、評価・解析し、安全確保措置を検討する。				
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
一般使用成績調査	全例（9年間で9例を登録予定）	安全性定期報告時、再審査申請時	実施中	安全性定期報告時、再審査申請時

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
一般使用成績調査	全例（9年間で9例を登録予定）	安全性定期報告時、再審査申請時	実施中	安全性定期報告時、再審査申請時

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書により情報を提供		
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
医療従事者向け資材（投 与ガイド）の作成・配布	安全性定期報告時、再審査 申請時	実施中