

ヒンターラーゼ脳室内注射液15mg 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についての責任はクリニジェン株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

クリニジェン株式会社

ヒンターゼ脳室内注射液 15mg
に係る

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ヒンターゼ脳室内注射液 15mg	有効成分	イデュルスルファーゼ ベータ（遺伝子組換え）
製造販売業者	クリニジェン株式会社	薬効分類	873959
提出年月		令和4年2月	

1.1 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
医療機器関連合併症	3	アナフィラキシー	4	長期投与時の安全性	5
1.2 有効性に関する検討事項					
長期投与時の有効性					6

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	7
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査（全例調査）	7
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
使用成績調査（全例調査）	9

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	10
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）の作成と提供	10

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和 4 年 2 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都中央区日本橋 1 丁目 16 番 3 号

氏 名 : クリニジェン株式会社

代表取締役 松木 崇

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	令和 3 年 1 月 22 日	薬効分類	873959
再審査期間	10 年	承認番号	30300AMX00030000
国際誕生日	2012 年 1 月 9 日		
販売名	ヒュンタラーゼ脳室内注射液 15mg		
有効成分	イデュルスルファーゼ ベータ (遺伝子組換え)		
含量及び剤型	1 バイアル中にイデュルスルファーゼ ベータ 15 mg を含有する注射液		
用法及び用量	通常、イデュルスルファーゼ ベータ (遺伝子組換え) として、1 回 30 mg を 4 週間に 1 回、脳室内投与する。		
効能又は効果	ムコ多糖症Ⅱ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。 ・ 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、再審査期間中の全投与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すること。		

	・ 本剤の有効性及び安全性の確認を目的とした臨床試験及び使用成績調査について、定期的に試験成績及び解析結果を提出すること。 ・ 本剤の有効性及び安全性に関する追加的に実施された評価に基づき、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 <u>2021 年 3 月 1 日</u>
変更内容の概要： <u>1. 「1.1 安全性検討事項」の医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由から「製造販売後臨床試験」を削除</u> <u>2. 「1.2 有効性に関する検討事項」の長期投与時の有効性から製造販売後臨床試験に関する内容を削除</u> <u>3. 「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から「市販直後調査」、「製造販売後臨床試験」を削除</u> <u>4. 「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」から製造販売後臨床試験に関する内容を削除</u> <u>5. 「4. リスク最小化計画の概要」の追加のリスク最小化活動から「市販直後調査による情報提供」を削除</u> <u>6. 「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」の各調査・試験のステータスを変更</u>
変更理由： <u>1、2、3、4、6：製造販売後臨床試験の終了のため</u> <u>3、5、6：市販直後調査の終了のため</u>

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	
医療機器関連合併症	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の少数例による臨床試験においてリザーバ装着処置に起因する事象として、発熱及び落ち着きのなさ（各1例、16.7%）が認められ、植込み型 CSF リザーバを装着することにより、脳室炎、髄膜炎等の頭蓋内感染が生じる可能性が否定できない。 また、頭蓋内圧の変動に伴う中枢神経症状が生じる可能性があると考えられ、非臨床試験において中枢神経症状（一過性の傾眠、軽度の自発運動の低下、吐気及び振戦）が認められており、臨床試験では、嘔吐（6例、100%）が認められたため。
	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 ・使用成績調査（全例調査） 【選択理由】 使用成績調査（全例調査）を通じて医療機器関連合併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」の項に記載し注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 - 医療従事者向け資材（投与ガイド）の作成と提供 【選択理由】 医療関係者に対し情報を提供し、適正な使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
アナフィラキシー	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本剤の臨床試験では認められていないが、臨床試験において検討された例数及び投与期間が限られており、本剤の同種同効品であるイデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）＜製品名：エラプレース点滴静注液 6mg＞の重大な副作用に重度の infusion reaction としてアナフィラキシーの記載があり、同一アミノ酸配列を有する本剤においても発現の可能性が否定できないため。
	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 ・ 使用成績調査（全例調査） 【選択理由】 使用成績調査（全例調査）を通じてアナフィラキシー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】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「1. 警告」「8. 重要な基本的注意」の項に記載し注意喚起する。 【選択理由】 医療関係者に対し情報を提供し、適正な使用に関する理解を促すため。

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、実臨床において長期間使用されることが想定されている。国内臨床試験（BHP001試験）では6症例に最大で208週間の投与が行われた状況であり、臨床試験において検討された例数及び投与期間が限られていることから、国内における長期投与時の安全性に関する情報が得られていないため。
	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 ・使用成績調査（全例調査） 【選択理由】 長期投与時の安全性を確認するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 なし。 【選択理由】 現時点において特記すべき注意喚起内容はないが、使用成績調査の結果等により、必要な活動が特定される可能性があるため。

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、実臨床において長期間使用することが想定されている。国内臨床試験（BHP001試験）では6症例に最大で208週間の投与が行われた状況であり、臨床試験において検討された例数及び投与期間が限られていることから、国内における長期投与時の有効性に関する情報が得られていないため。
	有効性に関する調査・試験の名称： ・使用成績調査（全例調査）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 本剤の長期投与時における有効性（主に発達への影響）を評価することを目的として、使用成績調査（全例調査）を実施し、発達への影響等々を評価するため。

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・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・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	
使用成績調査（全例調査）	
	【安全性検討事項】 ・医療機器関連合併症 ・アナフィラキシー ・長期投与時の安全性 【目的】 本剤の長期投与における有効性及び安全性を検討する。 【実施計画】 実施期間：販売開始から 9 年間 登録期間：販売開始から 8 年間 観察期間：最大 9 年間 目標症例数：本剤が投与された全症例（約 30 例） 実施方法： 全例調査方式にて実施する。登録した全例につき、投与時に採取する脳脊髄液（CSF）を定期的に収集し、CSF 中のヘパラン硫酸（HS）濃度を測定する。また、新版 K 式による発達年齢検査について、ムコ多糖症治療専門医が在籍し、当該検査に精通した施設で少なくとも年 1 回実施する。 有効性評価項目及び解析方法： （1） CSF 中 HS 濃度、調査開始時からの推移 （2） 発達年齢（新版 K 式発達年齢検査）、外部対照集団との比較 【実施計画の根拠】 長期投与での安全性を検討し、投与開始後 1 年間での発達年齢検査データを得るために、観察期間は 1 年間以上最大 9 年間、登録期間は 8 年間とした。目標症例数は、製造販売後臨床試験からの 12 例に加え、初めの 2 年は、既存の患者から 1 例ずつ（2 例）、さらに毎年発症する新規重症患者の理論数の 1/3 程度、すなわち 2 例/年（$2 \times 8 = 16$）が投与対象と考え、総数は約 30 例程度になると想定される。なお、新規重症患者の年間出生発症率は 10 万人あたり約 1（0.93）人と推定されている（鈴木康之，ムコ多糖症 UPDATE, p106-110）。 （新規重症患者数：80 万人(出生数)$\times$1/10 万人(発症率) $\times$ 0.7(重症患者割合) = 5.6 人) 【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時、最終報告書作成時。安全性情報及び有効性情報について包括的な検討

	を行うため。 【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。 ・本剤投与による新たなリスク因子が明らかになった場合には、リスク最小化策の変更要否を検討する。 ・得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな医薬品安全性監視活動の実施要否を検討する。
--	--

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査（全例調査）	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項の「使用成績調査（全例調査）」を参照。

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）の作成と提供	
	【安全性検討事項】 ・医療機器関連合併症 【目的】 本剤の適切な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。 【具体的な方法】 納入時に提供、説明し、資材の活用を依頼する。 【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】 節目となる予定の時期：安全性定期報告時 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：必要が認められた場合は、資材の改訂、情報提供手段等の変更、追加の資材作成等を検討する。

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				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・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	<u>終了</u>	2021年12月提出済み
製造販売後臨床試験	12例	試験終了時 安全性定期報告時	<u>終了</u>	試験終了後 安全性定期報告提出時
使用成績調査（全例調査）	本剤が投与された全症例	調査終了時 安全性定期報告時	実施中	調査終了後 安全性定期報告提出時

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
製造販売後臨床試験	12例	試験終了時 安全性定期報告時	<u>終了</u>	試験終了後 安全性定期報告提出時
使用成績調査（全例調査）	本剤が投与された全症例	調査終了時 安全性定期報告時	実施中	調査終了後 安全性定期報告提出時

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供		
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
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後	<u>終了</u>
医療従事者向け資材（投与ガイド）の作成と提供	販売開始後1年間は1ヵ月毎、それ以降は半年毎及び調査・試験結果が得られた各時点 報告の予定時期：安全性定期報告時	<u>実施中</u>