

再審査報告書の修正表

[販売名] ビプリブ点滴静注用 400 単位
[一般名] ベラグルセラーゼ アルファ (遺伝子組換え)
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和6年10月3日

令和7年9月19日付の上記品目の再審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による再審査結果の変更はない。

記

| 頁 | 行 | 修正後 | 修正前 |
|---|-----|-------------------|-------------------|
| 1 | 10行 | 令和 <u>6</u> 年7月3日 | 令和 <u>5</u> 年7月3日 |

(下線部変更)

以上

再審査報告書

令和7年9月19日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

| | |
|--------------------|---|
| 販 売 名 | ビプリブ点滴静注用 400 単位 |
| 有 効 成 分 名 | ベラグルセラゼ アルファ (遺伝子組換え) |
| 申 請 者 名 | 武田薬品工業株式会社※ |
| 承 認 の 効 能 ・ 効 果 | ゴーシェ病の諸症状 (貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状) の改善 |
| 承 認 の 用 法 ・ 用 量 | 通常、ベラグルセラゼ アルファ (遺伝子組換え) として、1 回体重 1 kg あたり 60 単位を隔週点滴静脈内投与する。 |
| 承 認 年 月 日 | 平成 26 年 7 月 4 日 |
| 再 審 査 期 間 | 10 年 (平成 26 年 7 月 4 日～令和 6 年 7 月 3 日) |
| 承 認 条 件 | 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 | ※令和 2 年 10 月 1 日にシャイアー・ジャパン株式会社より医薬品製造販売承認を承継 |

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1 (医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。) と判断した (別紙参照)。

また、本品目の承認条件については、製造販売後に全例調査が適切に実施され、本剤の安全性・有効性に関して検討されたことから、満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ビプリブ点滴静注用 400 単位（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 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 |
| ・ INFUSION REACTION | ・ 抗ペラグルセラゼ アルファ抗体産生の影響 | ・ 酵素補充療法の治療歴のない患者への投与時の安全性 ・ 2 型及び 3 型ゴーシェ病の患者への投与時の安全性 ・ 小児への投与時の安全性 ・ 高齢者への投与時の安全性 |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| ・ 使用実態下での長期投与の有効性 | | |

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動 | 有効性に関する調査・試験 | 追加のリスク最小化活動 |
|---------------|--------------|-----------------------------|
| ・ 使用成績調査 | ・ 使用成績調査 | ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 |

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

| ビプリブ点滴静注用 400 単位使用成績調査 | |
|------------------------|--|
| 目的 | 本調査は、ゴーシェ病に対し初めて本剤による治療を開始するか、他の治療薬から切替えて本剤の治療を開始する患者の両方を含むゴーシェ病患者に対する本剤の製造販売後における安全性及び有効性に関するデータを収集・解析することを目的とする。 |
| 安全性検討事項 | INFUSION REACTION 抗ペラグルセラゼ アルファ抗体産生の影響 酵素補充療法の治療歴のない患者への投与時の安全性 2 型及び 3 型ゴーシェ病の患者への投与時の安全性 小児への投与時の安全性 高齢者への投与時の安全性 |
| 有効性に関する検討事項 | 使用実態下での長期投与の有効性 |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 対象患者 | ゴーシェ病（1 型、2 型又は 3 型）と確定診断された患者で、年齢、性別を問わず、治療歴のない患者又はゴーシェ病の他の治療薬で治療を受けている患者。患者の対象は、ビプリブ点滴静注用 400 単位で治療される患者として定義。 |
| 実施期間 | 発売開始日（平成 26 年 9 月 2 日）から 2022 年 9 月まで（発売後 8 年間） |
| 目標症例数 | 本剤を投与された全ての患者 |
| 観察期間 | 発売開始日（平成 26 年 9 月 2 日）から 2022 年 9 月まで（発売後 8 年間） |
| 実施施設数 | 45 施設 |
| 収集症例数 | 60 例 |
| 安全性解析対象症例数 | 60 例 |
| 有効性解析対象症例数 | 58 例 |
| 備考 | |

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資料の概要

| 医療従事者向け資料（適正使用ガイド）の作成及び提供 | |
|---------------------------|---|
| 目的 | 本剤の安全性の包括的な情報、下記安全性検討事項に関する注意喚起及び適切な診断・治療のための情報を提供するため。 |
| 安全性検討事項 | INFUSION REACTION 抗ベラグルセラーゼ アルファ抗体産生の影響 |
| 具体的な方法 | 医薬情報担当者が医療関係者に情報提供した。 |
| 実施期間 | 発売開始日（平成 26 年 9 月 2 日）から再審査期間終了後も継続中 |
| 備考 | |

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

使用成績調査における副作用等の発現割合は 23.3%（14/60 例）、うち重篤は 8.3%（5/60 例）であり、承認時の国内第Ⅲ相臨床試験（HGT-GCB-087 試験）の副作用発現割合 50.0%（3/6 例）、うち重篤 16.7%（1/6 例）と比べ、発現割合及び重篤性について増加する傾向は認められなかった。

本剤の安全性検討事項のうち、使用成績調査における重要な特定されたリスク及び重要な潜在的风险に関連する副作用等の発現状況は表 5 のとおりであった。重要な特定されたリスクである「INFUSION REACTION」及び重要な潜在的风险である「抗ベラグルセラーゼ アルファ抗体産生の影響」について、安全性プロファイルの変化を示す情報はなく、既に「使用上の注意」で注意喚起済みである。重要な不足情報のうち「酵素補充療法の治療歴のない患者への投与時の安全性」について、前治療歴の有無別の副作用等発現割合は、前治療歴ありが 21.6%（8/37 例）、前治療歴なしが 26.1%（6/23 例）で、副作用等発現割合に顕著な違いはなかった。「2 型及び 3 型ゴーシェ病の患者への投与時の安全性」について、病型別の副作用等発現割合は、1 型が 5.9%（1/17 例）、2 型が 50.0%（12/24 例）、3 型が 5.3%（1/19 例）であった。特に、2 型の副作用等発現割合が高かったものの、一般的に 2 型はより重症であることが知られており、原疾患の重症度の違いが影響した可能性が考えられた。「小児への投与時の安全性」について、18 歳未満の副作用等発現割合は 36.1%（13/36 例）であり、18 歳以上の 4.2%（1/24 例）より高かったものの、重篤な副作用等が認められた症例は 1 例を除きいずれもゴーシェ病 2 型患者で原疾患の影響が考えられた。

「高齢者への投与時の安全性」について、65 歳以上の副作用等の発現はなく特段の懸念は認められなかった（0/4 例）。いずれの事項も本剤のリスク・ベネフィットバランスに影響する新たな情報の集積はなかった。

表 5 使用成績調査における副作用・感染症発現状況

| 安全性解析対象症例数 | 60 | |
|------------------------------------|--------------|--------------|
| | 重篤 | 非重篤 |
| 安全性検討事項 | 発現症例数（発現割合%） | 発現症例数（発現割合%） |
| 重要な特定されたリスク INFUSION REACTION※1 | 1（1.7） | 5（8.3） |

| | | |
|---|---------|---------|
| 重要な潜在的リスク 抗ペラグルセラゼ アルファ抗体産生 の影響 ^{※2} | 0 (0.0) | 2 (3.3) |
|---|---------|---------|

MedDRA/J version (26.0)

※1 調査票「本剤使用開始 24 時間以内に発症した有害事象の場合、本剤投与に関連あり」の項目にチェックがある事象

※2 抗ペラグルセラゼ アルファ抗体検査で陽性となった症例

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 36 例 81 件（重篤 26 例 40 件、非重篤 19 例 41 件）であり、予測できる重篤な副作用はなかった。また、感染症報告はなかった。

「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別で総数 2 例以上）は表 6 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、原疾患や合併症などの患者要因の影響が考えられる症例の報告、情報不足により評価が困難な症例の報告等であり、本剤との関連性が明確な症例の報告が蓄積している副作用は認められていないことから、現時点では、添付文書への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別）

| 副作用等の種類 | 総数 | | 重篤 | | 非重篤 | |
|-------------------|-----|----|-----|----|-----|----|
| | 症例数 | 件数 | 症例数 | 件数 | 症例数 | 件数 |
| 合計 | 36 | 81 | 26 | 40 | 19 | 41 |
| 感染症および寄生虫症 | 4 | 5 | 3 | 4 | 1 | 1 |
| 肺炎 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 6 | 11 | 2 | 2 | 5 | 9 |
| 振戦 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| 筋緊張亢進 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 | 3 | 3 | 3 | 0 | 0 |
| 呼吸不全 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 5 | 7 | 3 | 4 | 3 | 3 |
| 嘔吐 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 |
| 肝胆系障害 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| 肝機能異常 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 | 3 | 1 | 1 | 2 | 2 |
| 褥瘡性潰瘍 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 10 | 12 | 6 | 8 | 4 | 4 |
| 発熱 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| 状態悪化 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 |
| 死亡 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 5 | 5 | 1 | 1 | 4 | 4 |
| 抗体検査陽性 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 5 | 9 | 4 | 4 | 2 | 5 |
| 大腿骨骨折 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| 骨折 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| 外科および内科処置 | 5 | 5 | 4 | 4 | 1 | 1 |
| 入院 | 3 | 3 | 3 | 3 | 0 | 0 |

MedDRA/J version (27.0)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

本調査における有効性について、有効性評価対象症例は58例であり、本剤投与後の最終測定時点におけるベースラインからの変化量に基づく評価は表7のとおりであった。平均ヘモグロビン濃度と平均血小板数の評価では、前治療歴ありで「良好」の割合（それぞれ前治療ありで11.1%と0%、前治療なしで52.9%と64.3%）が低かったが、前治療によりある程度改善したところで本剤に切り替わり、ベースラインからあまり変化がなく「無効」とされた症例が多かった。これらの症例についてもヘモグロビン濃度と血小板数の正常値を長期的に維持することが可能であったと考えられた。平均肝容量及び平均脾臓容量は、観察期間中の画像検査が実診療下で行われたため、データが得られた例数が限られた。症例数が少なく解釈には限界があるものの、平均肝容量は臨床試験でも変化率が小さかったため想定内の範囲と考えられ、平均脾臓容量は半数を超える症例で改善がみられた。また、骨密度についても評価対象例数が極めて少なく評価が困難であった。抗バラグルセラゼ アルファ抗体検査で結果が陽性であった2例について、抗体産生による有効性の欠如や有効性評価への影響は認められなかった。以上から、長期投与において一定の有効性が示されたと判断し、製造販売後の使用実態下での有効性が確認され、現時点で新たな措置を講じる必要はないと考える。

表7 ベースラインからの変化量に基づく評価（最終測定時点）

| | 症例数 | 良好 | 中等度反応 | 無効（難治例） |
|--------------------------|-----|------------|-----------|------------|
| 平均ヘモグロビン濃度 ^{*1} | 35例 | 31.4%（11例） | 11.4%（4例） | 57.1%（20例） |
| 平均血小板数 ^{*2} | 19例 | 47.4%（9例） | 31.6%（6例） | 21.1%（4例） |
| 平均肝容量 ^{*3} | 7例 | 0.0%（0例） | 14.3%（1例） | 85.7%（6例） |
| 平均脾臓容量 ^{*3} | 8例 | 37.5%（3例） | 25.0%（2例） | 37.5%（3例） |

<判定基準：①良好、②中等度反応、③無効（難治例）>

※1：①1.5 g/dL 以上上昇、②0.5 g/dL 以上かつ1.5 g/dL 未満の増加、③0.5 g/dL 未満の増加

※2：① $30 \times 10^9/L$ 以上の増加、② $15 \times 10^9/L$ 以上かつ $30 \times 10^9/L$ 未満の増加、③ $15 \times 10^9/L$ 未満

※3：①30%以上の減少、②10%以上かつ30%未満の減少、③10%未満の減少

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報等の配布、回収及び出荷停止等の措置を必要とする事案はなかった。再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告、研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、本品目の承認条件については、製造販売後に全例調査が適切に実施され、本剤の安全性・有効性に関して検討されたことから、満たされたものと判断した。

以上