

アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 5 mg 「JCR」
アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 35 mg 「JCR」
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 J C R ファーマ株式会社にあります。当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

J C R ファーマ株式会社

(別紙様式)

アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 5 mg 「JCR」
アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 35 mg 「JCR」に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 5 mg 「JCR」 アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 35 mg 「JCR」	有効成分	アガルシダーゼ ベータ (遺伝子組換え) [アガルシダーゼ ベータ後続 1]
製造販売業者	JCRファーマ株式会社	薬効分類	873959
提出年月		平成 30 年 10 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
Infusion associated reaction (IAR)	2	抗体産生の影響	2
		アナフィラキシー	3
		【重要な不足情報】	頁
		該当なし	3
1.2. 有効性に関する検討事項			頁
ファブリー病患者における使用実態下での有効性			4

↓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	頁
通常の医薬品安全性監視活動	4
追加の医薬品安全性監視活動	
製造販売後臨床試験（継続投与試験）	4
一般使用成績調査	5
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
一般使用成績調査	5

↓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	頁
通常のリスク最小化活動	6
追加のリスク最小化活動	
該当なし	6

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

平成 30 年 10 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：兵庫県芦屋市春日町 3 番 19 号
氏名：JCRファーマ株式会社
代表取締役社長 芦田 信 印

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	2018 年 9 月 21 日	薬効分類	873959
再審査期間	なし	承認番号	1. 23000AMX00804000 2. 23000AMX00805000
国際誕生日	2018 年 9 月 21 日		
販売名	1. アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 5 mg 「JCR」 2. アガルシダーゼ ベータ BS 点滴静注 35 mg 「JCR」		
有効成分	アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）[アガルシダーゼ ベータ後続 1]		
含量及び剤型	1. 1 バイアル中にアガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）[アガルシダーゼ ベータ後続 1] 5 mg を含有する点滴静注用製剤 2. 1 バイアル中にアガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）[アガルシダーゼ ベータ後続 1] 35 mg を含有する点滴静注用製剤		
用法及び用量	通常、アガルシダーゼ ベータ（遺伝子組換え）[アガルシダーゼ ベータ後続 1] として、1 回体重 1 kg あたり 1 mg を隔週、点滴静注する。		
効能又は効果	ファブリー病		
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：	該当なし
変更内容の概要：	該当なし
変更理由：	該当なし

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	
Infusion associated reaction (IAR)	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">• 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）により産生されたタンパク質製剤であり、IAR が発現する可能性があるため。• 国内における第 II/III 相試験（JR-051-301 試験）において、IAR が 16 例中 1 例に認められたため。• 先行バイオ医薬品（ファブラザイム[®]）のインタビューフォームに記載の国内における臨床試験において、13 例中 IAR と考えられる悪寒 5 例、発熱 4 例、倦怠感、呼吸困難、鼻炎、高血圧各 2 例が認められているため。 <p>上記の理由、臨床症状及び転帰を考慮し、IAR を重要な特定されたリスクとした。</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として、一般使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における本剤投与による IAR の発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。</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> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>IAR に関する発現状況を医療従事者に対し確実に提供し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク	
抗体産生の影響	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">• 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）により産生されたタンパク質製剤であり、抗体産生の可能性があるため。• 国内における第 II/III 相試験（JR-051-301 試験）において、16 例中 5 例で抗体が陽性であり、そのうち 2 例で中和抗体が陽性であった。中和抗体が陽性であった 2 例のうち、1 例に infusion associated reaction (IAR) が認められたものの、IAR との関連性は明確ではないため。• 先行バイオ医薬品（ファブラザイム[®]）のインタビューフォームに記載の国内における臨床試験において、13 例中 11 例で先行バイオ医薬品（ファブラザイム[®]）に対する IgG 抗体産生が認められているため。 <p>上記の理由、臨床症状及び転帰を考慮し、重要な潜在的リスクとした。</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として、一般使用成績調査を実施する。

<p>【選択理由】 製造販売後における本剤に対する抗体産生の発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。</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】 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載し注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 本剤に対する抗体産生に関する発現状況を医療従事者に対し確実に提供し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

アナフィラキシー

<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）により産生されたタンパク質製剤であり、アナフィラキシーが発現する可能性があるため。 • 先行バイオ医薬品（ファブラザイム®）のインタビューフォームに記載の国内における臨床試験において、13 例中 7 例で過敏反応が認められているため。 <p>上記の理由、臨床症状及び転帰を考慮し、アナフィラキシーを重要な潜在的リスクとした。</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 of 医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】 製造販売後における本剤投与によるアナフィラキシーの発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。</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】 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」、「禁忌」及び「重要な基本的注意」の項に記載し注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 アナフィラキシーに関する発現状況を医療従事者に対し確実に提供し、適正な使用に関する理解を促すため。</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

ファブリー病患者における使用実態下での有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本剤の投与経験は限られていることから、本剤が投与されたファブリー病患者における使用実態下での有効性を確認する。
	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： ファブリー病患者における使用実態下での安全性及び有効性を確認することを目的とした一般使用成績調査を実施する。

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報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実施	
追加の医薬品安全性監視活動	
製造販売後臨床試験（継続投与試験）	
	<p>ファブリー病患者を対象とした治験（継続投与試験：JR-051-302 試験）について、製造販売承認日以降、製造販売後臨床試験と読み替えて実施する。</p> <p>【目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の長期投与時の安全性を確認する。 本剤の長期投与時の血漿中グロボトリアオシルセラミド（GL-3）濃度及び血漿中グロボトリアオシルスフィンゴシン（lyso-GL-3）濃度のプロファイルを確認する。 本剤の長期投与時の免疫原性のプロファイルを確認する。 <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：製造販売承認日～2019年4月（各施設における承認薬としての本剤処方開始まで）</p> <p>安全性評価項目：有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）、バイタルサイン、腎機能検査（eGFR）、心機能検査、抗体検査及び infusion associated reaction（IAR）</p> <p>有効性評価項目：血漿中 GL-3 濃度及び血漿中 lyso-GL-3 濃度の経時推移</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>製造販売承認取得時に継続投与試験（JR-051-302 試験）を継続している患者における長期投与時の安全性、有効性を検討する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>総括報告書作成時</p> <p>【当該臨床試験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】</p> <p>試験終了時に、本計画書の見直しの要否について検討する。</p>

一般使用成績調査

【安全性検討事項】

Infusion associated reaction (IAR)、抗体産生の影響、アナフィラキシー

【目的】

- 本剤が投与されたファブリー病患者における使用実態下での安全性及び有効性を確認する。

【実施計画】

登録期間：販売開始日～2021年11月

調査期間：販売開始日～2023年3月

目標症例数：100例

実施方法：本調査が実施可能な施設（定点）における全例調査方式にて実施する。観察期間は投与開始から52週間とする。

【実施計画の根拠】

先行バイオ医薬品（ファブラザイム[®]）を投与されているファブリー病患者を対象として、本剤への切り替えを行った国内における第II/III相試験（JR-051-301試験）の結果、血漿中GL-3濃度を指標とした主要評価項目において、本剤と先行バイオ医薬品の有効性における同等性が確認された。また、本剤における有害事象の発現傾向には先行バイオ医薬品と比較して明らかな差は認められず、臨床問題となる事例は認められなかった。しかし、本剤の投与経験は限られていることから、使用実態下での安全性及び有効性を確認する。

• 目標症例数の設定根拠

本剤の使用実態下における副作用の発現状況の把握、安全性及び有効性に関する情報を収集するために必要な例数として「100例」を設定した。ただし、登録症例の収集状況により実施計画を見直す場合がある。

• 観察期間の設定根拠

先行バイオ医薬品（ファブラザイム[®]）の再審査報告書（平成27年8月3日）が公開されており、特定使用成績調査の結果において長期投与の安全性プロファイルが確認されていること及び本剤における有害事象の発現傾向は先行バイオ医薬品と比較して明らかな差は認められていないことから、国内における第II/III相試験（JR-051-301試験）と同じ52週を観察期間として設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

最終報告書の提出まで製造販売承認日から1年毎

【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本計画書の見直しを行う。

- 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討する。
- 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化計画の策定要否について検討する。

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」の項の「一般使用成績調査」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
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

通常のリスク最小化活動				
自発報告、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施				
追加のリスク最小化活動				
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
製造販売後臨床試験（継続投与試験）	15 例	総括報告書作成時	製造販売承認日より実施予定	2020年3月予定
一般使用成績調査	100 例	最終報告書提出まで承認日から1年毎	計画中	2023年12月予定

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	100 例	最終報告書提出まで承認日から1年毎	計画中	2023年12月予定

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
該当なし