

**ガドビスト静注 1.0mol/L 7.5mL
ガドビスト静注 1.0mol/L シリンジ 5mL
ガドビスト静注 1.0mol/L シリンジ 7.5mL
ガドビスト静注 1.0mol/L シリンジ 10mL
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バイエル薬品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。

バイエル薬品株式会社

ガドピスト静注 1.0mol/L 7.5mL
ガドピスト静注 1.0mol/L シリンジ 5mL
ガドピスト静注 1.0mol/L シリンジ 7.5mL
ガドピスト静注 1.0mol/L シリンジ 10mL に係る
医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ガドピスト静注1.0mol/L 7.5mL、 ガドピスト静注1.0mol/L シリンジ5mL、 ガドピスト静注1.0mol/L シリンジ7.5mL、 ガドピスト静注1.0mol/L シリンジ10mL	有効成分	ガドブトロール
製造販売業者	バイエル薬品株式会社	薬効分類	87729
提出年月		平成29年12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
ショック、アナフィラキシー	3	急性腎不全	6	該当なし	8
痙攣発作	4	ガドリニウムの脳などの組織への残存による影響	6		
腎性全身性線維症	4				
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下での磁気共鳴コンピューター断層撮影における脳・脊髄造影、躯幹部・四肢造影における有効性					9頁

↓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		10
追加の医薬品安全性監視活動		
磁気共鳴コンピューター断層撮影における脳・脊髄造影、躯幹部・四肢造影における使用成績調査		10
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
磁気共鳴コンピューター断層撮影における脳・脊髄造影、躯幹部・四肢造影における使用成績調査		12

↓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		13
追加のリスク最小化活動		
該当せず		13

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 29 年 12 月 6 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所： 大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

氏名： バイエル薬品株式会社

代表取締役社長 ハイケ・プリンツ

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	2015年3月26日	薬効分類	87729
再審査期間	8年	承認番号	22700AMX00650000 22700AMX00651000 22700AMX00652000 22700AMX00653000
国際誕生日	1998年2月26日		
販売名	ガドビスト静注 1.0mol/L 7.5mL ガドビスト静注 1.0mol/L シリンジ 5mL ガドビスト静注 1.0mol/L シリンジ 7.5mL ガドビスト静注 1.0mol/L シリンジ 10mL		
有効成分	ガドブトロール		
含量及び剤型	1mL 中、ガドブトロール 604.720mg を含有する注射剤		
用法及び用量	通常、本剤 0.1mL/kg を静脈内投与する。		
効能又は効果	磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影 脳・脊髄造影 躯幹部・四肢造影		
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。		

変更の履歴

前回提出日：

平成 29 年 1 月 26 日

変更内容の概要：

1. 重要な特定されたリスク「腎性全身性線維症」の重要な特定されたリスクとした理由を修正した。
2. 重要な潜在的リスクに「ガドリニウムの脳などの組織への残存による影響」を追加した。
3. 使用成績調査の「実施状況」、「報告書の作成予定日」を変更した。（項目 5.1、5.2）

変更理由：

1. 発生の潜在的要因を具体的に記載するため。
2. ガドリニウムの脳やその他の臓器への残存が報告され、安全性への影響の可能性が懸念されるため。
3. 使用成績調査終了のため。

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	
ショック、アナフィラキシー	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">国内外で実施された第 I 相試験において、アナフィラキシー様反応が治験薬と関連性のある有害事象として、313 例中 1 例で報告されており、また、国内外で実施された第 II 相～第 IV 相試験において、投与後 24 時間以内に発現したアレルギー反応／アナフィラキシーが 6,286 例中 9 例 (0.1%) で報告されている。ショックの発現は認められなかった。ガドリニウム (Gd) 造影剤においてショック、アナフィラキシーが起こりうることはよく知られているが、発現の予測は困難である。重度なアナフィラキシーは非常にまれではあるが、致死的な転帰に至る可能性がある。発現リスクについて臨床現場で認知され、適切な処置が行われるよう配慮することが重要であると考えられる。
	<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、使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験では、ショック、アナフィラキシーの発現頻度は低いことから、通常の医薬品安全性監視活動により、網羅的な情報収集に努めることとする。また、本剤の使用成績調査を実施し、使用実態下での発現状況を定期的に把握するとともに、必要に応じて発現の背景要因を検討する。</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、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>ショック、アナフィラキシーに対して適切な診断と処置が行われるように、臨床試験及び製造販売後におけるショック、アナフィラキシーの発現に関する情報及びショック、アナフィラキシーの発現予防に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供することにより、当該事象に対する注意を促し、患者の安全の確保を図る。</p>

痙攣発作	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 国内外で実施された第Ⅱ相～第Ⅳ相試験において、本剤との関連性が考えられる痙攣発作の発現は認められなかった。 海外の製造販売後において、2014年2月26日のデータ固定時点までにBayer HealthCare社のグローバルファーマコビジランス部門に痙攣発作関連事象の発現が35例報告された。内訳は、痙攣24例、てんかん4例、部分発作と発作様現象が各2例、局在性痙攣、大発作痙攣、ミオクロニーてんかんが各1例であった。 Gd造影剤において大発作痙攣を含む痙攣発作がまれではあるが起こりうることは知られている。痙攣発作を発現した患者は、他の身体的、精神的な障害に至る可能性が考えられる。
	<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、使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤投与後の痙攣発作の発現が報告されているので、製造販売後における発現状況をより詳細に把握することが必要と考える。</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、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の痙攣発作の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供することにより、当該事象に対する注意を促し、患者の安全の確保を図る。</p>
腎性全身性線維症 (Nephrogenic systemic fibrosis, NSF)	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床試験や観察研究においては、NSF又はNSF様症状は報告されていない。 海外の製造販売後では、本剤を投与された患者（他のGd造影剤の投与歴の有無を問わない）において、2014年2月26日のデータ固定時点までに計11例のNSF／NSF様症状がBayer HealthCare社のグローバルファーマコビジランス部門に報告され、評価を行った。企業主導の臨床試験での報告はなかった。これらの報告に関するすべての入手可能な情報を評価したところ、4例では本剤が単独で投与され（「単剤報告」）、残りの7例では、他のGd造影剤も投与されていた（「多剤報告」）。単剤報告のうち3例は臨床的病理組織学的にNSFと判断された。 NSFは主に重度の腎機能障害を有する患者において報告されている。NSFの正確な発生機序は不明であり、病因は多因子性であると考えられるが、潜在的要因にはGd

	<p>造影剤による Gd の皮膚への残存が含まれている。腎機能障害患者に NSF を引き起こす可能性に関して、米国及び欧州の保健当局は、本剤を含む環状型 Gd 造影剤を、より低いリスククラスに分類している。</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤を含む Gd 造影剤を投与された患者の骨内における Gd 長期貯留の可能性についての製造販売会社 4 社の資金提供による国際共同第Ⅳ相試験を、欧州、北米及び日本を含むアジアで実施中である。
	<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、使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>重度の腎機能障害を有する患者において Gd 造影剤の使用は NSF 発現の潜在的な危険因子から除外できないので、常に可能な限り発現状況をより詳細に把握することが必要と考える。</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、添付文書の「警告」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の NSF の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供することにより、当該事象に対する注意を促し、患者の安全の確保を図る。</p>

重要な潜在的リスク	
急性腎不全	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床試験や観察研究において、急性腎不全は報告されていない。 海外の製造販売後においては急性腎不全、腎不全悪化及び血清クレアチニン増加の報告があるが、本剤投与と発現との時間的関連性が乏しかったり、合併症や腎毒性のある併用薬といった他の要因があり、本剤との関連性の評価は確定していない。
	<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、使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>海外の製造販売後において、重度の腎機能不全を有する患者に本剤を使用した際の急性腎不全が報告されている。基礎疾患やクレアチニン値の自然変動、併用薬といった多くの要因が考えられることから、報告を受けた場合には製造販売後における発現状況をより詳細に把握することが必要と考える。</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>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られたら検討することが適切と考えた。</p>
ガドリニウムの脳などの組織への残存による影響	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Gd 造影剤投与後、非造影検査において歯状核や淡蒼球といった脳部位における高信号強度が報告されている。信号強度の増加は、特に線状型 Gd 造影剤の複数回投与後の Gd の脳への残存が関連していると考えられているが、本剤を含む環状型 Gd 造影剤投与後の脳の剖検組織から Gd が検出されたとの報告もある。</u> <u>Gd の脳組織への残存に関連する組織病理学的な病変、もしくは健康への有害な影響は確認されていない。</u> <u>皮膚や骨など、脳以外の組織においても Gd の残存が報告されている。Gd の皮膚への残存は、重篤な腎障害患者における NSF 発現の潜在的要因の一つと考えられているが、他に Gd 残存による臨床上的影響は特定されていない。</u> <u>本剤を含む Gd 造影剤を投与された患者の骨内における Gd 長期貯留の可能性についての製造販売会社 4 社の資金提供による国際共同第 IV 相試験を、欧州、北米及び日本を含むアジアで実施中である。</u>

	<p><u>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p><u>【内容】</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>通常の医薬品安全性監視活動</u> <p><u>【選択理由】</u></p> <p><u>通常の医薬品安全性監視活動により、Gd の脳などの組織への残存に関連した事象の発現状況を把握する。</u></p>
	<p><u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p><u>【内容】</u></p> <p><u>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に脳組織への Gd 残存について記載して注意喚起する。</u></p> <p><u>【選択理由】</u></p> <p><u>Gd 造影剤投与後の脳組織への Gd 残存に関する情報を医療関係者に対し確実に情報提供することにより、当該事象に対する注意を促し、患者の安全の確保を図る。</u></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

使用実態下での磁気共鳴コンピューター断層撮影における脳・脊髄造影、躯幹部・四肢造影における有効性	
	<p>【有効性に関する検討事項とした理由】 使用実態下における有効性を確認するため。</p> <p>【有効性に関する調査・試験の名称】 磁気共鳴コンピューター断層撮影における脳・脊髄造影、躯幹部・四肢造影における使用成績調査</p> <p>【調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由】 使用成績調査において、有効性に関する情報も収集し、有効性に与える要因を検討する。</p>

	<ul style="list-style-type: none">・ 販売開始1年9ヵ月後までに、収集された調査票にて中間解析を実施する。・ 安全性情報について包括的な検討を行うため、安全性定期報告時に集計解析を実施する。 <p>【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】</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none">・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。・ 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更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

磁気共鳴コンピューター断層撮影における脳・脊髄造影、躯幹部・四肢造影における使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照

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： 添付文書による注意喚起
追加のリスク最小化活動
該当せず

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				
自発報告、文献・学会情報、製造販売後調査等より報告される有害事象症例及び外国措置報告等の収集・確認・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	該当せず	販売開始6ヵ月後	2015年12月31日終了	作成済（2016年2月25日提出）
磁気共鳴コンピューター断層撮影における脳・脊髄造影、躯幹部・四肢造影における使用成績調査	800例/3,300例	販売開始1年9ヵ月後（中間解析の実施）	<u>終了（2017年11月2日）</u>	<u>作成済（2017年7月28日提出）</u>
	3,300例/3,300例	調査終了時（全症例固定後）		販売開始3年6ヵ月後（最終解析結果作成時）

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
磁気共鳴コンピューター断層撮影における脳・脊髄造影、躯幹部・四肢造影における使用成績調査	800 例/3,300 例	販売開始 1 年 9 ヶ月後（中間解析の実施）	<u>終了（2017 年 11 月 2 日）</u>	<u>作成済（2017 年 7 月 28 日提出）</u>
	3,300 例/3,300 例	調査終了時（全症例固定後）		販売開始 3 年 6 ヶ月後（最終解析結果作成時）

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及びその改訂による注意喚起		
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	実施期間：販売開始 6 ヶ月後 評価の予定時期： 6 ヶ月後 報告の予定時期： 8 ヶ月後	終了（2016 年 2 月 25 日付で実施報告書提出済み）