

ビプリブ点滴静注用 400 単位に係る

医薬品リスク管理計画書

武田薬品工業株式会社

ビプリブ点滴静注用 400 単位に係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ビプリブ点滴静注用 400 単位	有効成分	ベラグルセラーゼ アルファ (遺伝子組換え)
製造販売業者	武田薬品工業株式会社	薬効分類	87395
提出年月日		令和 5 年 6 月 13 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】
INFUSION REACTION	抗ベラグルセラーゼ 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
1.2 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		

↓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
使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
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 (適正使用ガイド) の作成及び提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：武田薬品工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	2014年7月4日	薬効分類	87395
再審査期間	10年	承認番号	22600AMX00762000
国際誕生日	2010年2月26日		
販売名	ビプリブ点滴静注用 400 単位		
有効成分	ベラグルセラゼ アルファ（遺伝子組換え）		
含量及び剤形	1バイアル中、ベラグルセラゼ アルファ（遺伝子組換え）440 単位を含有する用時溶解注射剤（凍結乾燥）		
用法及び用量	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。		
効能又は効果	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	2020年10月1日に武田薬品工業株式会社がシャイアー・ジャパン株式会社から製造販売承認を承継した。		

変更の履歴

前回提出日

令和4年12月15日

変更内容の概要：

1. 「1.1 安全性検討事項」の「重要な特定されたリスク」、「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」及び「4. リスク最小化計画の概要」の「追加のリスク最小化活動」において、「INFUSION-RELATED REACTION」の記載を「INFUSION REACTION」に変更。
2. 「1.1 安全性検討事項」の「重要な不足情報」の「2型及び3型ゴーシェ病の患者への投与時の安全性」において、「重要な不足情報とした理由」を更新。
3. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の「追加の医薬品安全性監視活動」及び「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」から「継続投与試験」を削除。
4. 使用成績調査の実施計画書及び実施要綱を改訂（添付資料）。
5. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を改訂。

変更理由：

- 1., 4., 5. 電子化された添付文書との用語統一のため。
2. 海外臨床試験終了に伴う情報更新のため。
3. 患者への薬剤提供等の目的で承認後に治験から切り替えて継続実施する製造販売後臨床試験について、通知に基づく削除。
5. 厚生労働省重篤副作用疾患別対応マニュアル「アナフィラキシー」の最新版を基に情報を更新したため。

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	
INFUSION REACTION	
重要な特定されたリスクとした理由：	<p>国内臨床試験では、<u>infusion reaction</u> がイミグルセラゼから本剤に切り替えた患者の 16.7%（6 例中 1 例）に認められている。また、海外臨床試験では、<u>infusion reaction</u> が治療歴のない患者の 51.9%（54 例中 28 例）及びイミグルセラゼから本剤に切り替えた患者の 22.5%（40 例中 9 例）に認められている。ほとんどの <u>infusion reaction</u> の重症度は軽度又は中等度であった。本剤との因果関係が否定できない重篤なアナフィラキシーが 1 例認められている。</p> <p>以上のように、国内外の臨床試験において <u>infusion reaction</u> が高頻度に認められていること、重篤なアナフィラキシーも 1 例認められていることから、<u>infusion reaction</u> を重要な特定されたリスクとした。</p>
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	<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 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p><u>Infusion reaction</u> の発現状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p>
リスク最小化活動の内容及びその選択理由：	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書（以下、電子添文）の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 <p>【選択理由】</p> <p><u>Infusion reaction</u> に発現状況や具体的な処置内容を医療従事者に確実に情報提供し、適切な使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク	
抗ベラグルセラゼ アルファ抗体産生の影響	
重要な潜在的リスクとした理由：	<p>本剤の臨床試験の参加患者合計 283 例を対象に抗ベラグルセラゼ アルファ抗体の産生について検討された。この 283 例中では 3 例（1.1%）が抗ベラグルセラゼ アルファ抗体を産生した（うち 2 例では、IgG 抗体の産生、中和活性が確認されている）。3 例中 1 例は酵素補充療法の治療歴のない患者、2 例はイミグルセラゼからの切替え患者であった。この 3 例において抗体産生による有効性の欠如や安全性の問題は認められていない。</p> <p>また、海外製造販売後において、現在まで、抗体産生により有効性の減弱や安全性の問題が発生したことを示す例は報告されていない。しかし、本剤投与時に抗体産生が認められていること、国内外における臨床試験の検討例数は限られていることから、抗体産生が本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼすリスクは否定できないので、重要な潜在的なリスクに設定する。</p>
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動

<ul style="list-style-type: none"> 追加の医薬品安全性監視活動 使用成績調査 <p>【選択理由】 抗ペラグルセラゼ アルファ抗体産生の発現状況をより詳細に把握し、安全性又は有効性への影響を確認するため。</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> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.2 その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 <p>【選択理由】 抗体産生の発現状況や抗体検査方法を医療従事者に確実に情報提供し、適切な使用に関する理解を促すため。</p>

重要な不足情報	
酵素補充療法の治療歴のない患者への投与時の安全性	
<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>製造販売後には酵素補充療法の治療歴のない患者にも本剤の使用が想定される。しかし、国内臨床試験には治療歴のない患者が登録されていなかったため、海外臨床試験では、治療歴のない患者における安全性プロファイルはイミグルセラゼから本剤に治療を切り替えた患者と同様であった。</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 of 医薬品安全性監視活動 使用成績調査 <p>【選択理由】 酵素補充療法の治療歴のない患者を含む全症例につき、製造販売後の本剤の有効性及び安全性に関する情報を収集するため。</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】 特になし</p> <p>【選択理由】 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>	
2型及び3型ゴーシェ病の患者への投与時の安全性	
<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>本剤は全病型のゴーシェ病患者を適応としており、製造販売後には2型及び3型の患者にも本剤の使用が想定される。しかしながら、海外では、本剤の適応は1型ゴーシェ病であり、2型及び3型患者における安全性データは国内臨床試験に登録された3型患者2例から入手したものに限定されている。</p> <p>なお、国内臨床試験において3型患者が2例登録され、3型患者を対象とした海外臨床試験（HGT-GCB-068）では6例に投与されたが、特段の安全性の懸念は認められていない。</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 	

	<p>・追加の医薬品安全性監視活動 使用成績調査</p> <p>【選択理由】 2型及び3型ゴーシェ病の患者を含む全症例につき、製造販売後の本剤の有効性及び安全性に関する情報を収集するため。</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】 特になし</p> <p>【選択理由】 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>
<p>小児への投与時の安全性</p>	
	<p>重要な不足情報とした理由： 製造販売後では、4歳未満を含めた小児にも本剤の使用が想定されるが、国内外の臨床試験において小児への投与経験は限られており、特に4歳未満への投与経験はない。</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 使用成績調査 <p>【選択理由】 製造販売後における本剤の小児ゴーシェ病患者に対する情報を収集するため。</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】 特になし</p> <p>【選択理由】 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>
<p>高齢者への投与時の安全性</p>	
	<p>重要な不足情報とした理由： 製造販売後では、高齢者にも本剤が使用されるが、国内外の臨床試験において高齢者の検討例数は限られている。</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 使用成績調査 <p>【選択理由】 製造販売後における本剤の高齢ゴーシェ病患者に対する情報を収集するため。</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】 特になし</p> <p>【選択理由】 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>

1.2 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	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本剤は長期投与される製剤である。承認時において、日本人患者に本剤を12ヵ月以上投与した場合のデータが入手されていないため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 長期投与時の有効性の検討を目的として、使用成績調査において、有効性に関する情報も収集する。詳細は「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項参照。

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： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等 of 収集・評価・分析を実施し、それら of 結果に基づく安全対策を検討し、実行する。	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	
<p>【安全性検討事項】</p> <p><u>INFUSION REACTION</u>、抗ペラグルセラゼ アルファ抗体産生 of 影響、酵素補充療法 of 治療歴のない患者へ of 投与時 of 安全性、2型及び3型ゴーシェ病 of 患者へ of 投与時 of 安全性、小児へ of 投与時 of 安全性、高齢者へ of 投与時 of 安全性</p> <p>【目的】</p> <p>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 of 治療を開始する患者 of 両方を含むゴーシェ病患者に対する本剤 of 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。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 調査期間：発売後 8 年間 ・ 患者登録期間：発売開始日から 2021 年 12 月まで（観察期間終了予定 of 9 ヶ月前まで） ・ 予定症例数：本剤が投与された全症例 ・ 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は発売開始日から 2022 年 9 月まで（発売後 8 年間） ・ 優先検査項目：収集する有効性評価項目は、ヘモグロビン濃度、血小板数、肝及び脾 of サイズ、骨密度等。収集する安全性評価項目は、重篤有害事象、本剤と関連した非重篤有害事象、過敏症反応及び調査期間中に発生した妊娠／授乳に関する情報等。 <p>【実施計画 of 根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 観察期間：患者は最長 8 年間（1～8 年間） of 観察を受ける。過去に臨床試験（HGT-GCB-087 試験及びその継続投与試験である HGT-GCB-091 試験）で本剤投与を受けた患者で本調査に参加すれば、最長 10 年間 of 本剤投与による安全性及び有効性データが得られることになる。 ・ 目標症例数：本調査 of 登録期間中にビプリブ点滴静注用 400 単位 of 投与を開始した患者及びビプリブ点滴静注用 400 単位 of 臨床試験から継続して投与されている患者を全て登録する。日本でのゴーシェ病患者 of 推定例数を考慮すると、30 名 of 患者が登録されるものと推測される。 ・ 有効性及び安全性評価項目は、日本においてゴーシェ病患者 of 標準的な臨床管理の一環で定期的に行われていることから選択された。 <p>【節目となる予定 of 時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 ・ 報告書作成時：データ回収完了後 6 ヶ月以内に報告書を作成 of うえ、提出する。 <p>【当該医薬品安全性監視活動 of 結果に基づいて実施される可能性のある追加 of 措置及びその開始 of 決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下 of 内容を含めた医薬品リスク管理計画書 of 見直しを行う。</p> <p>現時点では、追加 of 措置は考えていない。使用成績調査 of 結果に基づき、新たな安全性 of 問題及びリスクが特定された場合には、追加 of 医薬品安全性監視活動及びリスク最小化策について検討する。</p>	

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査	
	【有効性に関する検討事項】 使用実態化での長期投与における有効性「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： 電子添文及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供	
	<p>【安全性検討事項】 <u>INFUSION REACTION</u>、抗ペラグルセラゼ アルファ抗体産生の影響</p> <p>【目的】 本剤の安全性の包括的な情報、上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。</p> <p>【具体的な方法】 MR が医療関係者に情報提供する。</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】 安全性定期報告時及び調査結果が得られた時点において、資材配布状況、安全性検討事項の発現件数・販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合あるいは新たな注意喚起や推奨事項が生じた場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時</p>

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・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。				
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
市販直後調査	該当せず	販売開始6ヵ月後	終了	作成済（2015年4月提出）
使用成績調査	30例／30例（推定患者数）	安全性定期報告時	実施中	データ収集後6ヵ月以内（計画中）
		報告書作成時		

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
使用成績調査	30例／30例（推定患者数）	報告書作成時	実施中	データ収集後6ヵ月以内（計画中）

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。		
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6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供	安全性定期報告時	実施中