

フィラジル皮下注30 mgシリンジに係る 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シャイアー・ジャパン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利用することはできません。

シャイアー・ジャパン株式会社

フィラジル皮下注 30 mg シリンジに係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	フィラジル皮下注30mg シリンジ	有効成分	イカチバント酢酸塩
製造販売業者	シャイアー・ジャパン株式会社	薬効分類	87449
提出年月	平成31年3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
重篤な過敏症及び重度の注射部位反応	3	ブラジキニン拮抗作用による虚血状態での心機能悪化	4	該当なし	6
		血圧低下	4		
		免疫原性	5		
1.2. 有効性に関する検討事項					
該当なし			7		

↓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	8
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	8
一般使用成績調査	8
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
該当なし	10

↓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	11
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	11

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

2019年3月28日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所： 〒100-0005
東京都千代田区丸の内 1-8-2
氏名： シャイアー・ジャパン株式会社
代表取締役社長 グレン・スノハラ

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	87449
再審査期間	10年	承認番号	23000AMX00825000
国際誕生日	2008年7月11日		
販売名	フィラジル皮下注 30 mg シリンジ		
有効成分	イカチバント酢酸塩		
含量及び剤型	1 シリンジ中 (3.0mL) にイカチバント 30 mg を含有する注射液 (プレフィルドシリンジ)		
用法及び用量	通常、成人にはイカチバントとして 1 回 30 mg を皮下注射する。効果が不十分な場合又は症状が再発した場合は、6 時間以上の間隔をおいて 1 回 30 mg を追加投与することができる。ただし、24 時間あたりの投与回数は 3 回までとする。		
効能又は効果	遺伝性血管性浮腫の急性発作		
承認条件	1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 遺伝性血管性浮腫の急性発作について、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、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全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			

変更の履歴

前回提出日

2019年10月5日

変更内容の概要：

1. 「5.1 安全性監視計画の一覧」追加の医薬品安全性監視活動の実施状況の変更
2. 「5.3 リスク最小化計画の一覧」追加のリスク最小化活動の実施状況の変更
3. 「6.1 責任者」氏名の変更
4. 「6.2 安全管理業務のための組織体制」、「6.3 製造販売後調査等業務のための組織体制」及び「7. 添付資料」の変更

変更理由：

1. 及び 2. 各活動を開始したため
3. 及び 4. 組織体制の変更のため

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	
重篤な過敏症及び重度の注射部位反応	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第 III 相臨床試験において、本剤投与群 113 例中 110 例（97.3%）に皮膚刺激、腫脹、疼痛、そう痒、紅斑、灼熱感等の注射部位反応が認められた。注射部位反応の多くは軽度から中等度であったが、イカチバント群の 30 例（26.5%）が重度の注射部位反応を示した。イカチバント群で最も頻繁に認められた重度の注射部位反応は紅斑であり、28 例（24.8%）に認められた。イカチバント群で認められたその他の重度の注射部位反応の発現頻度はすべて 7%未満であった。</p> <p>国内第 III 相臨床試験（SHP FIR 301 試験）において、本剤投与を受けた 8 例中 7 例（87.5%）に注射部位反応が認められた。1 例（12.5%）において、重度の注射部位反応（紅斑）を発現したが、報告された注射部位反応の多くは軽度又は中等度で、数時間以内に消失した。健常人を対象とした国内第 I 相臨床試験（SHP FIR 101 試験）において、12 例全例（100%）に注射部位反応が認められたが、重度の事象はなかった。これらの国内臨床試験において認められた局所の反応は海外臨床試験の結果と類似しており、ほとんどが注射部位の紅斑及び腫脹であった。過敏症反応は本剤投与後のいずれの時点においても認められなかった。</p> <p>海外の製造販売後において、重篤な過敏症反応が報告されている。</p> <p>以上の理由により、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、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 一般使用成績調査 <p>[選択理由]</p> <p>一般使用成績調査により、重篤な過敏症及び重度の注射部位反応の発現状況をより詳細に把握するため。</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、添付文書の「重大な副作用」「その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>[選択理由]</p> <p>重篤な過敏症及び重度の注射部位反応の発現状況を医療従事者に対し確実に情報提供し、適切な使用がなされるよう理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク	
ブラジキニン拮抗作用による虚血状態での心機能悪化	
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤はブラジキニン拮抗作用を有しており、急性心虚血の患者では、本剤投与下での心機能の悪化が理論的には起こりうる。ブラジキニンは、心保護作用、平滑筋収縮作用、血管拡張作用、血圧降下作用を有する組織ホルモンであることが実験的に確認されている。したがって、ブラジキニン拮抗薬は心血管系疾患を有する患者に潜在的リスクをもたらす可能性がある。心血管系に対する本剤の影響は一連の<i>in vitro</i>及び<i>in vivo</i>研究で検討され、心血管系に対する有害な影響が表れる可能性があるのは重度の急性虚血に限られることが明らかになっている。血流を制御するメカニズムはブラジキニン以外にも多数存在するため、本剤が虚血を引き起こす可能性は非常に低い。急性心虚血の場合、例えば、急性冠症候群では、ブラジキニン放出が急速に増加し心保護作用を示す場合がある。また、B2受容体の拮抗作用がそれ自体で心筋虚血を誘発する証拠は認められていない。</p> <p>国内及び海外臨床試験においては、心血管系に対する安全性の懸念は認められなかった。以上の理由により、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、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査 <p>[選択理由]</p> <p>一般使用成績調査により、ブラジキニン拮抗作用による虚血状況下での心機能悪化の発現状況をより詳細に把握するため。</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、添付文書の「慎重投与」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに、急性心虚血の患者に対する注意を記載する。 <p>[選択理由]</p> <p>虚血状態下での安全性を医療従事者に対して確実に情報提供し、適切な使用がなされるよう理解を促すため。</p>	
血圧低下	
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p><i>In vitro</i>試験において、本剤はヒト肥満細胞を活性化させることが明らかになっている。動物を用いた本剤の高用量ボラス静脈内注射試験において、血圧低下、疼痛反応、落ち着きのなさ、散瞳、流涎過多、浮腫のような全身反応が認められた。同様の症状はブラジキニンによっても誘発される。</p> <p>国内及び海外第Ⅲ相臨床試験で本剤を皮下注射した場合、注射部位反応が認められたのみであり、臨床的に重要な血圧低下作用は認められなかった。同様に、本剤投与群では対照薬群に比べて、有害事象又はバイタルサイン値で臨床的に意義のある血圧低下は認められなかった。海外製造販売後において、血圧低下に関連する新たな重要な安全性の知見は認められて</p>	

	<p>いない。 以上の理由により、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： [内容] <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、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査 [選択理由] 一般使用成績調査により、血圧低下の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： [内容] <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「過量投与」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 [選択理由] 血圧低下の発現状況を医療従事者に対し確実に情報提供し、適切な使用がなされるよう理解を促すため。</p>
免疫原性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 海外第III相試験における反復投与により、4例において抗イカチバント抗体に対する一過性の陽性反応が認められた。4例中1例において、高いバックグラウンドシグナルとして投与前より陽性のシグナルが検出されていた。本剤投与に伴う過敏症又はアナフィラキシー反応の報告はなかった。抗イカチバント抗体と有効性の間に関連はみられず、イカチバントに対する中和抗体による有効性欠如は報告されなかった。毒性試験及び臨床試験において薬剤関連の抗体反応の徴候は認められなかった。海外製造販売後においても、抗イカチバント抗体と過敏症との関連性は認められていない。 以上の理由により、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： [内容] <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、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査 [選択理由] 一般使用成績調査により、免疫原性の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： [内容] なし [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>

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

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： 副作用及び文献・学会情報等の収集・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	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
一般使用成績調査	
	<p>[安全性検討事項]</p> <p>重篤な過敏症及び重度の注射部位反応、ブラジキニン拮抗作用による虚血状態での心機能悪化、血圧低下、免疫原性</p> <p>[目的]</p> <p>成人における遺伝性血管浮腫（HAE）の急性発作の症状治療を適応とした本剤の安全性及び有効性データを収集する。</p> <p>[実施計画]</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 実施期間：販売開始より4年間 ● 目標症例数：75症例 ● 実施方法：全例調査方式 ● 観察期間：3ヵ月 ● 主な調査項目：安全性検討事項（重篤な過敏症及び重度の注射部位反応、ブラジキニン拮抗作用による虚血状態での心機能悪化、血圧低下、免疫原性）及び有効性に関する検討事項（投与までの時間、最初に症状が改善するまでの時間及び症状が完全に改善するまでの時間） <p>[実施計画の根拠]</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 観察期間：本剤の第III相臨床試験のデータ（前回の発作からの月数の中央値：1.5ヵ月）に基づき、本剤投与から3ヵ月まで観察を行う。 ● 目標症例数：本邦におけるHAE診断患者は400例、このうちの約2/3が急性発作に対する治療を受けていると想定されるが、本剤発売後に既存製剤から順次本剤使用への切り替えが見込まれるため、3年間で登録可能な症例数は約75例と考えられる。国内第III相臨床試験（SHP FIR 301試験）において、重度の注射部位反応の発現率は12.5%（1/8例）であり、75例の収集により重度の注射部位反応を95%の確率で少なくとも3例検出できる。75例の症例を収集するために登録期間3年、調査票回収及び症例固定までの期間1年間を考慮し、調査期間は約4年間と設定した。 <p>[節目となる予定の時期及びその根拠]</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。 ● 最終報告書作成時：最終報告書はデータ収集完了後に作成する。 <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>

一般使用成績調査の結果に基づき、新たな安全性上の懸念やリスクが特定された場合には、追加の安全性監視活動やリスク最小化活動の要否を検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

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： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内

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				
副作用及び文献・学会情報等の収集・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	該当せず	販売開始から 6 カ月後	実施中	調査終了後 2 カ月以内
一般使用成績調査	75 例	安全性定期報告時 最終報告書作成時	実施中	調査終了後の安全性定期報告時

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
該当なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

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： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
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	実施中