

プリズバインド静注液 2.5g 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日本ベーリンガーインゲルハイム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。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

プリズバインド静注液 2.5g に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| | | | |
|--------|-------------------------|----------|-----------------|
| 販売名 | プリズバインド静注液2.5g | 有効成分 | イダルシズマブ（遺伝子組換え） |
| 製造販売業者 | 日本ベーリンガーインゲルハイム 株式会社 | 薬効分類 | 873399 |
| 提出年月 | | 平成28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 | 【重要な不足情報】 | 頁 |
| ショック, アナフィラキシー | 3 | 免疫原性 | 3 | 本剤の再投与 | 5 |
| | | 血栓塞栓症 | 4 | | |
| 1.2. 有効性に関する検討事項 | | | | | |
| 使用実態下における有効性 | | | | | 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 |
| 使用成績調査 | | 8 |
| 製造販売後臨床試験（1321.3試験） | | 9 |
| 製造販売後臨床試験（1321.14試験） | | 9 |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 | | 頁 |
| 使用成績調査 | | 11 |
| 製造販売後臨床試験（1321.3試験） | | 11 |

↓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 | | 12 |
| 追加のリスク最小化活動 | | |
| 市販直後調査に基づく情報提供 | | 12 |
| 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 | | 12 |

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 28 年 10 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都品川区大崎 2 丁目 1 番 1 号

ThinkParkTower

氏 名 : 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

代表取締役社長 青野吉晃 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 | 2016 年 9 月 28 日 | 薬効分類 | 873399 |
| 再審査期間 | 8 年 | 承認番号 | 22800AMX00709000 |
| 国際誕生日 | 2015 年 10 月 16 日 | | |
| 販売名 | プリズバインド静注液 2.5g | | |
| 有効成分 | イダルシズマブ (遺伝子組換え) | | |
| 含量及び剤型 | 1 バイアル 50 mL 中イダルシズマブ (遺伝子組換え) として 2.5 g を含有 | | |
| 用法及び用量 | 通常, 成人にはイダルシズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 5g (1 バイアル 2.5g/50mL を 2 バイアル) を点滴静注又は急速静注する。ただし, 点滴静注の場合は 1 バイアルにつき 5~10 分かけて投与すること。 | | |
| 効能又は効果 | 以下の状況におけるダビガトランの抗凝固作用の中和 ・生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時 ・重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置の施行時 | | |
| 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. 日本人での投与経験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, 本剤の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 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 | |
|----------------|--|
| 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： イダルシズマブは IgG1 抗体から調製されたヒトモノクローナル抗体フラグメント (Fab) である。ヒト血液内に修飾タンパク質が存在する場合はアレルギー反応の発現のリスクがある。イダルシズマブ又は添加物の使用に関してアレルギー反応は知られていない。第 III 相症例集積試験 (1321.3 試験) において、2015 年 10 月 26 日中間集計後に 1 例アナフィラキシーショックの疑いのある有害事象がみられ、1321.3 試験において、過敏症との関連が示唆される有害事象 30 例が発現した (12.3%) ことから設定した。</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. 市販直後調査2. 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>速やかで網羅的な情報収集を目的とし、通常の医薬品安全性監視活動に加え、市販直後調査や使用成績調査等を通じて情報を収集する。さらに、集積した安全性情報を適切に評価し、追加の医薬品安全性監視活動の必要性について検討する。</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、添付文書の使用上の注意の項に記載し注意喚起する。・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 市販直後調査に基づく情報提供2. 医療関係者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査結果を情報提供し、集積検討結果に基づいて適切な対応をとることで、本剤使用における注意喚起並びに適正使用の推進を実施する必要があるため。</p> |
| 重要な潜在的リスク | |
| 免疫原性 | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由： イダルシズマブによる治療は当該患者に抗薬物抗体反応を起こす可能性があることから設定した。抗薬物抗体反応とはイダルシズマブあるいはダビガトランに対する抗体形成である。3 つの第 I 相試験 (1321.1, 1321.2 及び 1321.5 試験) においてイダルシズマブ</p> |

| | |
|---------------------|---|
| | <p>あるいはダビガトランに対する抗体形成は投与後 3 カ月までのフォローアップ期間を通じて分析され、有害事象の頻度と抗体形成との明らかな関連性はなかった。8.5% (224 例中 19 例) で、抗イダルシズマブ抗体反応が認められた。</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. 市販直後調査 2. 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>速やかで網羅的な情報収集を目的とし、通常の医薬品安全性監視活動に加え、市販直後調査や使用成績調査等を通じて情報を収集する。さらに、集積した安全性情報を適切に評価し、追加の医薬品安全性監視活動の必要性について検討する。使用成績調査や国内外で得られた情報に応じて、抗薬物抗体測定の実施の必要性についても検討を行う。</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、添付文書の使用上の注意の項に記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査に基づく情報提供 2. 医療関係者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査結果を情報提供し、集積検討結果に基づいて適切な対応をとることで、本剤使用における注意喚起並びに適正使用の推進を実施する必要があるため。</p> |
| <p>血栓塞栓症</p> | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>対象とする患者は血栓の形成を予防するためにダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩にて治療中の成人患者である。イダルシズマブはダビガトラン抗凝固作用を中和する。したがって、患者の基礎疾患及びイダルシズマブの中和効果により、イダルシズマブ投与患者に血栓が形成される可能性があることから設定した。第 III 相症例集積試験 (1321.3 試験) において 13 名の患者が血栓症 (5.3%) を発現した。ただし、イダルシズマブ投与 2 日以内に発現したのは 1 例であった。非臨床試験及び第 I 相試験において血栓形成を促進する作用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。 |

| | |
|----------------|---|
| | <p>1. 市販直後調査 2. 使用成績調査</p> <p>【選択理由】 速やかで網羅的な情報収集を目的とし、通常の医薬品安全性監視活動に加え、市販直後調査や特定使用成績調査等を通じて情報を収集する。さらに、集積した安全性情報を適切に評価し、追加の医薬品安全性監視活動の必要性について検討する。</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、添付文書の使用上の注意の項に記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査に基づく情報提供 2. 医療関係者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】市販直後調査結果を情報提供し、集積検討結果に基づいて適切な対応をとることで、本剤使用における注意喚起並びに適正使用の推進を実施する必要があるため。イダルシズマブの中和効果により血栓リスクのある基礎疾患の状態に戻るため、患者が安定状態になり次第、抗凝固療法を再開すべきであるという情報を提供する必要がある。</p> |
| <p>重要な不足情報</p> | |
| <p>本剤の再投与</p> | |
| | <p>重要な不足情報とした理由： イダルシズマブと治療前に存在している抗イダルシズマブ抗体と交差反応性を示す頻度は低く、抗イダルシズマブ抗体のある患者でのイダルシズマブの忍容性が示された（1321.3 試験）。さらにイダルシズマブ治療下で発現した抗イダルシズマブ抗体の発現頻度は低い（8.5%：1321.1 試験，1321.2 試験，1321.5 試験の第 I 相試験）。したがって、イダルシズマブの免疫原性は低いと結論できる。しかし、第 I 相試験における再投与例は 6 例のみのデータであり、第 III 相症例集積試験（1321.3 試験）における再投与例は存在しないことから設定した。</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、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 使用成績調査 <p>【選択理由】 当該情報に関して、市販後使用実態下での情報を入手し、評価を行い、必要に応じて適切な安全確保措置を行う必要があると考えられるため。</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">・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 市販直後調査に基づく情報提供2. 医療関係者向け資材の作成，配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し，本剤の再投与時の安全性に関する情報提供を行い，本剤使用における注意喚起並びに適正使用に関する理解を促すため。</p> |
|--|

1.2 有効性に関する検討事項

| 有効性に関する検討事項 | |
|--------------|--|
| 使用実態下における有効性 | |
| | 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。 |
| | 有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査，製造販売後臨床試験（1321.3 試験） |
| | 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，製造販売後臨床試験（1321.3 試験）において有効性に関する情報も収集し，検討する。 |

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： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討及び実行 | |
| 追加 of 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 カ月間 評価、報告 of 予定時期：調査終了後から 2 カ月以内 |
| 使用成績調査 | |
| | <p>【安全性検討事項】 ショック、アナフィラキシー、免疫原性、血栓塞栓症、本剤 of 再投与</p> <p>【有効性に関する検討事項】 使用実態下での有効性</p> <p>【目的】 使用実態下でダビガトランエテキシラートメタンシルホン酸塩による治療中で、止血困難な出血を発現している患者又は緊急手術若しくは緊急処置を要する患者における本剤 of 安全性及び有効性を検討する。</p> <p>【実施計画案】 実施期間：販売開始から 3 年間 実施方法：本剤 of 投与が確認できた患者について、医療機関と契約を締結し、レトロスペクティブに全例調査を行う。 調査予定症例数：300 例 例数設定 of 根拠：血栓症と過敏症 of 発現割合が 1321.3 試験と同程度と考えた場合に、一定 of 精度で検出することができる症例数である。プラザキサ of 市販後での出血発現状況（安全性定期報告）を踏まえて予定期間を設定した。</p> <p>主な調査項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・患者背景情報（ダビガトランエテキシラートメタンシルホン酸塩 of 服薬状況） ・出血 of 状況 ・治療情報（本剤 of 投与状況、併用治療 of 状況） ・検査値（凝固パラメータ） ・転帰 ・有害事象 <p>【実施計画 of 根拠】 本剤は日本人での使用実績が少なく、日本人における使用実態下で安全性及び有効性について検討することが必要である。実施方法については、ダビガトランエテキシラート</p> |

| | |
|------------------------------|--|
| | <p>メタンスルホン酸塩による治療中で、生命を脅かす出血／止血困難な出血を発現した患者又は緊急手術／侵襲的処置を要する患者は発生件数が少なく、散発的かつ偶発的に発生する上、治療の緊急性が高いことから、プロスペクティブな製造販売後調査の実施は困難であるため、レトロスペクティブな調査を設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 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。</p> <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】 節目になる時期に、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"> ・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の要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項の有無を含めて、本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計画の策定要否について検討を行う。 |
| <p>製造販売後臨床試験（1321.3 試験）</p> | |
| | <p>第Ⅲ相症例集積試験（1321.3 試験）を製造販売承認日の時点で、製造販売後臨床試験と読みかえて継続実施する。</p> <p>【目的】 止血困難な出血を発現している患者又は緊急手術若しくは緊急処置を要する患者を対象に、ダビガトランの抗凝固作用に対する中和効果を検討</p> <p>【実施計画】 1321.3 試験：目標症例：500 例</p> <p>【実施計画の根拠】 1321.3 試験での継続例を対象とする。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 報告書作成時</p> <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】 節目になる時期に、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"> ・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の要否について検討を行う。 |
| <p>製造販売後臨床試験（1321.14 試験）</p> | |
| | <p>人道的見地から実施される治験（1321.14 試験）を製造販売承認日の時点で、製造販売後臨床試験と読みかえて継続実施する。</p> <p>【目的】 止血困難な出血を発現している患者又は緊急手術若しくは緊急処置を要する患者を対象に、本剤の安全性を検討する。</p> |

| |
|--|
| <p>【実施計画】 1321.14 試験：目標症例：設定せず</p> <p>【実施計画の根拠】 1321.14 試験での継続例を対象とする。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 報告書作成時</p> <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】 節目になる時期に、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。 ・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の要否について検討を行う。</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 | |
| | 2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照 |
| 製造販売後臨床試験（1321.3 試験） | |
| | 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： 添付文書による情報提供・注意喚起 | |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| 市販直後調査に基づく情報提供 | |
| | 実施期間：販売開始から6カ月間 評価，報告の予定時期：調査終了から2カ月以内 |
| 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 | |
| | <p>【安全性検討事項】 ショック，アナフィラキシー，免疫原性，血栓塞栓症，本剤の再投与</p> <p>【目的】 本剤の安全性の包括的な情報，免疫原性，過敏症，血栓塞栓症の早期検出と適切な診断・重症化の予防，治療のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・納入時にMRが提供，説明し，資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期，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】 安全性定期報告書提出時点等において，製造販売後に得られた安全性情報に基づき，免疫原性，過敏症，血栓塞栓症の発現状況を評価する。この結果から，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> |

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，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価 | | | | |
| 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 | 販売開始から実施予定 | 販売開始より8カ月以内 |
| 使用成績調査 | 300例 | 安全性定期報告時（最初の2年間は6カ月ごと，その後12カ月ごとに，中間集計を予定） | 承認後実施予定 | 安全性定期報告時 調査終了時 |
| 製造販売後臨床試験（1321.3試験） | 500例 | 報告書作成時（試験終了時） | 承認取得時から実施 | 試験終了時 |
| 製造販売後臨床試験（1321.14試験） | 目標例数/設定なし | 報告書作成時(試験終了時) | 承認取得時から実施 | 試験終了時 |

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

| 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 |
|------------------|----------------|---|---------|-----------------------|
| 使用成績調査 | 300例 | 安全性定期報告時（最初の2年間は6カ月ごと，その後12カ月ごとに，中間集計を予定） | 承認後実施予定 | 安全性定期報告時 調査終了時 |

| | | | | |
|----------------------|-------|---------------|-----------|-------|
| 製造販売後臨床試験（1321.3 試験） | 500 例 | 報告書作成時（試験終了時） | 承認取得時から実施 | 試験終了時 |
|----------------------|-------|---------------|-----------|-------|

5.3 リスク最小化計画の一覧

| 通常のリスク最小化活動 | | |
|------------------|--|------|
| 添付文書による情報提供・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 |
| 市販直後調査に基づく情報提供 | 市販直後調査において得られる副作用情報を定期的に更新し、中間報告として市販直後調査対象施設に情報提供する。市販直後調査終了後、市販直後調査中に得られた副作用情報に基づき報告書を作成し、市販直後調査対象施設に情報提供する。 | 計画中 |
| 医療関係者向け資材の作成と提供 | 安全性定期報告書提出時点または使用成績調査にて、一定の評価可能な症例が集積された時点 | 計画中 |