ジビイ静注用500/ジビイ静注用1000
ジビイ静注用2000/ジビイ静注用3000
に係る医薬品リスク管理計画書

バイエル薬品株式会社

（別紙様式2）

ジビイ静注用500/ジビイ静注用1000
ジビイ静注用2000/ジビイ静注用3000
に係る医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ジビイ静注用500 ジビイ静注用1000 ジビイ静注用2000 ジビイ静注用3000	有効成分	ダモクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）
製造販売業者	バイエル薬品株式会社	薬効分類	876349
提出年月日		令和7年9月19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】
インヒビターの発生	ショック、アナフィラキシー	該当なし
抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体の産生	血液凝固第Ⅷ因子活性の測定法に起因する用量過誤	

1.2. 有効性に関する検討事項	
該当なし	

↓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（12歳以上）
3. 有効性に関する調査･試験の計画の概要
該当なし

↓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（ジビイ静注用投与後の血漿中血液凝固第Ⅷ因子活性測定について）の作成と提供
医療従事者向け資材（ジビイ静注用投与による抗PEG抗体の発現について）の作成と提供

各項目の内容はＲＭＰの本文でご確認下さい。

（別紙様式 1）

医薬品リスク管理計画書

会社名：バイエル薬品株式会社

品目の概要			
承認年月日	2018 年 9 月 21 日	薬効分類	876349
再審査期間	8 年 7 歳以上 12 歳未満の患者：12 歳以上の患者の再審査期間の残余期間	承認番号	①23000AMX00827 ②23000AMX00828 ③23000AMX00829 ④23000AMX00830
国際誕生日	2018 年 8 月 29 日		
販売名	①ジビイ静注用 500、②ジビイ静注用 1000、③ジビイ静注用 2000、④ジビイ静注用 3000		
有効成分	ダモクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）		
含量及び剤形	1 バイアル中にダモクトコグ　アルファ　ペゴル（遺伝子組換え）を①500 国際単位、②1000 国際単位、③2000 国際単位、④3000 国際単位を含有する、用時溶解して用いる注射剤		
用法及び用量	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、緩徐に静脈内注射する。なお、1 分間に 2.5mL を超える注射速度は避けること。 7 歳以上の患者には、通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。 定期的に投与する場合、12 歳以上の患者には、通常、体重 1kg 当たり 30～40 国際単位を週 2 回投与するが、患者の状態に応じて、体重 1kg 当たり 45～60 国際単位を 5 日に 1 回投与、又は体重 1kg 当たり 60 国際単位を週 1 回投与することもできる。7 歳以上 12 歳未満の小児には、通常、体重 1kg 当たり 40～60 国際単位を週 2 回投与する。		
効能又は効果	血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制		
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	2025 年 9 月 19 日に、7 歳以上 12 歳未満の患者への用法及び用量に関する承認事項一部変更承認を取得

変更の履歴
前回提出日： 令和 5 年 5 月 22 日
変更内容の概要： 1.　「品目の概要」の変更 2.　「1.1 安全性検討事項」に 7 歳以上 12 歳未満の患者に関する情報を追加 3.　「1.1 安全性検討事項」、「4. リスク最小化計画の概要」及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」について、追加のリスク最小化活動を追加 4.　「1.1 安全性検討事項」、「2. 医薬品安全性監視計画の概要」、「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」の、「使用成績調査」及び「市販直後調査」に対象年齢を記載 5.　「1.1 安全性検討事項」の、通常のリスク最小化活動の内容に対する電子添文の項目名を変更 6.　「5.3 リスク最小化計画の一覧」の「市販直後調査」を「市販直後調査による情報提供」に変更 7.　「品目の概要」の「含量及び剤型」を「含量及び剤形」に変更 8.　本医薬品リスク管理計画書内の「添付文書」を「電子添文」に変更
変更理由： 1-4. 7 歳以上 12 歳未満の患者への用法及び用量に関する承認事項一部変更承認取得のため 5.　添付文書新記載要領に基づく電子添文改訂に伴う記載整備のため 6-8. 記載整備のため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

<table>
<tr><td colspan="2">重要な特定されたリスク</td></tr>
<tr><td colspan="2">インヒビターの発生</td></tr>
<tr><td></td><td>重要な特定されたリスクとした理由：
治療歴のある 12 歳以上の重症血友病 A 患者を対象に実施した臨床試験において、本剤を大手術時の止血管理に使用した 14 例中 2 例に、本剤投与に関連した血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ）に対する低力価（5BU/mL 未満）のインヒビター発生が報告され、1 例は本試験組入れ前からのインヒビター保有患者で、もう 1 例は一過性のインヒビター陽性であった。 また、本剤を出血の抑制（定期補充療法）又は止血に使用したとき、並びに 12 歳未満を対象とした臨床試験では、本剤投与に関連した FⅧに対するインヒビター（0.6BU/mL 以上）の発生は認められていない。
しかしながら、インヒビター発生により本剤の薬効低下又は欠如に至った場合、急性出血が発現し、関節、筋肉、粘膜、体腔及び中枢神経系へ影響を与える可能性があることから、重要な特定されたリスクとして設定した。</td></tr>
<tr><td></td><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
・ 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（12 歳以上）を実施する。
【選択理由】
インヒビター発生に関する情報を収集するため、通常の医薬品安全性監視活動を行い、発生傾向を把握する。また、本剤の使用成績調査（12 歳以上）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。</td></tr>
<tr><td></td><td>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
【内容】
・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」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】
インヒビター発生に対して適切な診断と処置が行われるように、臨床試験の結果に基づいて、電子添文及び患者向医薬品ガイドの記載による注意喚起を行うことにより、当該事象に対する注意を促し、患者の安全の確保を図る。</td></tr>
<tr><td colspan="2">抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体の産生</td></tr>
<tr><td></td><td>重要な特定されたリスクとした理由：
治療歴のある 12 歳未満の重症血友病 A 患者 73 例を対象とした臨床試験において、6 歳以上の患者に有効性の欠如は認められなかった。6 歳未満の患者では、有</td></tr>
</table>

	効性の欠如が 11 例に確認されており、このうち 10 例が本剤投与初期（4 曝露日以内）の抗 PEG 抗体の産生を伴っていた。これらの患者では FⅧに対するインヒビターの発生は認められなかった。7 例は有効性の欠如に関連する有害事象（MedDRA PT）として「薬効欠如」、「薬物特異性抗体陽性」、「抗第 VIII 因子抗体陽性」が報告された。3 例は有害事象としては過敏症が報告されたが、臨床効果が不十分又は生体内回収率が低いことによって有効性の欠如が認められた。 治療歴のある 7 歳以上 12 歳未満の重症血友病 A 患者 35 例を対象とした臨床試験において、本剤投与開始から 4 曝露日以内に 4 例で抗 PEG 抗体陽性が認められた。うち 1 例は高力価の抗 PEG 抗体を発現し、有効性の欠如が認められたが、本剤の投与中断後に抗 PEG 抗体の消失が確認され、本剤の投与を再開した。3 例は低力価の抗 PEG 抗体を発現し、このうち 2 例で生体内回収率が軽度に低下した（最低値 0.8kg/dL）が、いずれも有害事象又は有効性の欠如とは関連していなかった。また、治療歴のある 12 歳以上 65 歳以下の重症血友病 A 患者 134 例を対象とした臨床試験において、本剤投与中に 7 例で抗 PEG 抗体陽性が認められ、3 例は本剤投与開始から 4 曝露日以内であった。1 例で 4 曝露日以内に抗 PEG 抗体との関連が疑われる過敏症が認められたが、その他の 6 例は有害事象又は有効性の欠如とは関連していなかった。 一般的に PEG 化することで修飾されたタンパク質に対する免疫原性は低下するが、PEG に対する抗体が産生する可能性があることが知られている。抗 PEG 抗体との免疫反応により PEG 化製剤が血中より除去されて、期待された有効性が得られなくなった場合、急性出血が発現し、関節、筋肉、粘膜、体腔及び中枢神経系へ影響を与える可能性があることから、重要な特定されたリスクとして設定した。 なお、本剤投与後に生体内回収率が低値を示したがインヒビターが陰性で、非 PEG 化 FⅧ製剤投与後に生体内回収率が正常値であった場合には、抗 PEG 抗体に起因する有効性の欠如が疑われる。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 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（12 歳以上）を実施する。 【選択理由】 抗 PEG 抗体と有効性の欠如の関連性に関する情報を収集するため、通常の医薬品安全性監視活動を行い、発生傾向を把握する。また、本剤の使用成績調査（12 歳以上）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。本剤に関する情報は限られていることから、本剤及び PEG 化医薬品の長期投与における安全性、その他 PEG に起因するリスクに関する情報を収集し、「抗 PEG 抗体の産生」に関連したリスクについて評価を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項、及び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として、医療従事者向け資材（ジビイ静注用投与による抗 PEG 抗体の発現について）の作成と提供を行う。

	【選択理由】 抗 PEG 抗体に起因する有効性の欠如に対して適切な診断と処置が行われるように、臨床試験の結果に基づいて、電子添文及び患者向医薬品ガイドの記載による注意喚起を行うとともに、特に 12 歳未満の患者における抗 PEG 抗体の産生についての情報を医療関係者に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。

<table>
<tr><td colspan="2">重要な潜在的リスク</td></tr>
<tr><td colspan="2">ショック、アナフィラキシー</td></tr>
<tr><td rowspan="3"></td><td>重要な潜在的リスクとした理由：
本剤の臨床試験において、ショック、アナフィラキシーは認められていないが、外来性のタンパク質製剤に対する免疫反応として本剤投与によりアナフィラキシーが発現するおそれがあり、さらに進展した場合、ショックに至る可能性も否定できない。ショック、アナフィラキシーは生命を脅かす可能性があることから、重要な潜在的リスクとして設定した。</td></tr>
<tr><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
・ 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（12 歳以上）を実施する。
【選択理由】
本剤投与によりアナフィラキシーが発現するおそれがあり、さらに進展した場合、ショックに至る可能性も否定できないことから、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、使用成績調査（12 歳以上）により情報収集に努め、製造販売後における発現状況について詳細に把握する。</td></tr>
<tr><td>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
【内容】
・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
【選択理由】
ショック、アナフィラキシーの発現に対して適切な診断と処置が行われるように、電子添文及び患者向医薬品ガイドの記載による注意喚起を行うことにより、当該事象に対する注意を促し、患者の安全の確保を図る。</td></tr>
<tr><td colspan="2">血液凝固第Ⅷ因子活性の測定法に起因する用量過誤</td></tr>
<tr><td rowspan="2"></td><td>重要な潜在的リスクとした理由：
目標とする FⅧレベルに達していることを確認するため、必要に応じ FⅧレベルのモニタリングを行うが、凝固一段法で測定する場合、使用する活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）試薬によっては測定値が影響を受けることがある。不適切な aPTT 試薬を用いることによって適切な治療が行われず、過少投与による重篤な出血や過量投与による血栓塞栓性の副作用等が発生する可能性を完全には否定できないことから、重要な潜在的リスクとして設定した。</td></tr>
<tr><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
・ 通常の医薬品安全性監視活動</td></tr>
</table>

	・　追加の医薬品安全性監視活動として使用成績調査（12 歳以上）を実施する。 【選択理由】 患者の FⅧ活性値に関する情報が収集された場合には、FⅧ活性測定法に関する情報も併せて収集し、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・　通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起する。 ・　追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（ジビイ静注用投与後の血漿中血液凝固第Ⅷ因子活性測定について）の作成と提供を行う。 【選択理由】 FⅧ活性値が適切な測定法によって測定されるように、電子添文の記載による注意喚起を行うとともに、試薬についての情報を医療関係者に提供することにより、適正使用に対する理解を促し、患者の安全の確保を図る。

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： 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及び外国措置報告等の収集・確認・評価・分析結果に基づく安全対策の検討を行い、必要に応じて安全確保措置を講じる。	
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査（12 歳以上）	
	【安全性検討事項】 インヒビターの発生、抗 PEG 抗体の産生、ショック、アナフィラキシー及び血液凝固第Ⅷ因子活性の測定法に起因する用量過誤 【目的】 血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者を対象として、本剤の安全性及び有効性を把握することを目的とする。 本調査は、国際共同観察研究の一部として実施する（目標症例数 200 例以上、日本人 60 例を含む）。 【実施計画】 ・ 対象患者：契約医療機関において本剤の投与を受けた 12 歳以上の治療歴のある血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者 ・ 目標症例数：60 例（安全性解析対象例として） ・ 観察期間：2 年間 ・ 調査方式：EDC を用いた中央登録方式 ・ 登録期間：2019 年（販売開始日） ～ 2023 年（4 年） ・ 実施期間：2019 年（販売開始日） ～ 2025 年（6 年 6 ヵ月） ・ 調査項目 (1) 人口統計学的特性 （出生年、年齢、体重、身長等） (2) 血友病の疾患歴（初回診断時の FⅧ値、患者のインヒビター歴、罹患関節の個数及び部位等） (3) 病歴及び併存疾患 (4) 前治療薬・前治療法及び併用薬・併用療法 (5) 本剤の使用状況（定期補充、出血時補充、手術時） (6) 臨床検査（インヒビター測定、PK の評価［FⅧ活性測定法に関する情報を含む］、抗 PEG 抗体測定） (7) 有効性

	(8) 有害事象（インヒビター発生等） 【実施計画の根拠】 目標症例数：本邦での市販後における本剤の使用予測等に基づき、3 年間で収集可能と考えられる 60 例を安全性解析対象症例の目標症例数として設定した。 観察期間：承認申請時の臨床試験における観察期間は 1 年間であったが、より長期の有効性及び安全性を検討するために 2 年間と設定した。 実施期間：目標症例数を収集するための登録期間を 4 年間、観察期間 2 年間及び登録終了より調査票回収・固定までの期間を 6 ヵ月間として、6 年 6 ヵ月間と設定した。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告作成時、目標症例数が集積された段階及び最終報告書作成時に臨床試験結果との比較も含めた安全性評価を行い、調査計画の変更（調査症例数の変更、特定群に係る調査の継続等）の必要性について検討する。 【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医薬品リスク管理計画の見直しを行う。 ・ 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を検討する。 ・ 新たな安全性検討事項に対して、リスク最小化計画の策定、医薬品安全性監視活動の追加・変更の要否を検討する。

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： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供と注意喚起	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（ジビイ静注用投与後の血漿中血液凝固第Ⅷ因子活性測定について）の作成と提供	
	【安全性検討事項】 血液凝固第Ⅷ因子活性の測定法に起因する用量過誤 【目的】 安全性検討事項について注意喚起し、適正使用に対する確実な理解を促す。 【具体的な方法】 納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 【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、再審査申請時に内容の更新が必要か検討する。
医療従事者向け資材（ジビイ静注用投与による抗 PEG 抗体の発現について）の作成と提供	
	【安全性検討事項】 抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体の産生 【目的】 安全性検討事項（特に 12 歳未満の患者における抗 PEG 抗体の発現状況）について注意喚起し、適切な診断・治療のための情報及び本剤の適正使用に関する情報を医療従事者に提供するため。 【具体的な方法】 納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 【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、再審査申請時に内容の更新が必要か検討する。

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（12 歳以上）	該当せず	販売開始から 6 ヵ月後	2019 年 8 月 12 日終了	作成済（2019 年 10 月 10 日提出）
使用成績調査（12 歳以上）	60 例/60 例	安全性定期報告作成時、目標症例数が集積された段階及び最終報告書作成時	販売開始時より実施中	2026 年（全症例固定後）

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		
電子添文及び患者向医薬品ガイドの作成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（12 歳以上）による情報提供	販売開始から 6 ヵ月後	終了（2019 年 10 月 10 日付で実施報告書提出済み）
医療従事者向け資材（ジビイ静注用投与後の血漿中血液凝固第Ⅷ因子活性測定について）の作成と提供	安全性定期報告時 再審査申請時	提供中

医療従事者向け資材（ジビイ静注用投与による抗 PEG 抗体の発現について）の作成と提供	安全性定期報告時 再審査申請時	7 歳以上 12 歳未満の患者への用法及び用量に関する承認事項一部変更の承認日より実施予定