

**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**

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。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

バイエル薬品株式会社

**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		令和3年4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
インヒターの発生	3	ショック、アナフィラキシー	5	該当なし	7
抗ポリエチレングリコール(PEG)抗体の産生	3	血液凝固第Ⅷ因子活性の測定法に起因する用量過誤	5		
1.2. 有効性に関する検討事項					
該当なし					8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		9
追加の医薬品安全性監視活動		
使用成績調査		9
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
該当なし		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		
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		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

令和3年4月2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

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	876349
再審査期間	8年	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）		
含量及び剤型	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。 通常、12歳以上の患者には、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、通常、12歳以上の患者には、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。		

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	

変更の履歴
前回提出日： <u>令和2年7月30日</u>
変更内容の概要： 1. <u>リスク最小化のための資材の改訂</u>
変更理由： 1. <u>試薬に関する新規情報が追加されたため</u>

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	
インヒビターの発生	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>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。</p> <p>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。</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使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>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」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>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、添付文書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。</p>
抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体の産生	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の臨床試験において、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</p>

	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</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使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>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。</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」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>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、添付文書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。</p>

重要な潜在的リスク	
ショック、アナフィラキシー	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>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。</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使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>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。</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、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>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、添付文書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。</p>
血液凝固第Ⅷ因子活性の測定法に起因する用量過誤	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>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。</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

	<ul style="list-style-type: none"> 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>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。</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」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の作成と提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>FVIII活性値が適切な測定法によって測定されるように、添付文書の記載による注意喚起を行うと共に、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。</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 of 医薬品安全性監視活動	
<p>通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要：</p> <p>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 of 検討を行い、必要に応じて安全確保措置を講じる。</p>	
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>インヒビター of 発生、抗 PEG 抗体 of 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 of 測定法に起因する用量過誤</p> <p>【目的】</p> <p>血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者を対象として、本剤 of 安全性及び有効性を把握することを目的とする。</p> <p>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）。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 対象患者：契約医療機関において本剤 of 投与を受けた 12 歳以上 of 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） ～ 2022 年（3 年） ・ 実施期間：2019 年（販売開始日） ～ 2024 年（5 年 6 ヶ月） ・ 調査項目 <ul style="list-style-type: none"> (1) 人口統計学的特性（出生年、年齢、体重、身長等） (2) 血友病 of 疾患歴（初回診断時 of FⅧ値、患者 of インヒビター歴、罹患関節 of 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 of 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 of 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 	

	<p>(8) 有害事象（インヒビター発生等）</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>実施期間：目標症例数を収集するための登録期間を3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、5年6ヵ月間と設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>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。</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】</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： 添付文書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 <u>（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）</u> の作成と提供	
	<p>【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</p> <p>【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。</p> <p>【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。</p> <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、再審査申請時に内容の更新が必要か検討する。</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、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	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	2025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		
添付文書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	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