

コバルトトリイ静注用 250、500、1000、2000、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。

バイエル薬品株式会社

**コバルトトリイ静注用 250/500/1000/2000/3000
に係る医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要**

販売名	コバルトトリイ静注用 250/500/1000/2000/3000	有効成分	オクトコグ ベータ(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		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
インヒビターの発生	3	ショック、アナフィラキシー	4	該当なし	5
1.2. 有効性に関する検討事項					
該当なし		6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		7
追加の医薬品安全性監視活動		
使用成績調査		7
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
該当なし		9

↓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		10
追加のリスク最小化活動		
該当せず		10

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 31 年 3 月 27 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 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3月28日	薬効分類	876349
再審査期間	8年	承認番号	① 22800AMX00392000 ② 22800AMX00393000 ③ 22800AMX00394000 ④ 22800AMX00395000 ⑤ 22800AMX00396000
国際誕生日	2016年1月27日		
販売名	① コバルトトリイ静注用 250、② 同静注用 500、③ 同静注用 1000、 ④ 同静注用 2000、⑤ 同静注用 3000		
有効成分	オクトコグ ベータ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1 バイアル中にオクトコグ ベータ（遺伝子組換え）を①250 国際単位、 ②500 国際単位、③1000 国際単位、④2000 国際単位、⑤3000 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 5mL を超える注射速度は避けること。 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、通常、体重 1kg 当たり 20～40 国際単位を週 2 回 又は週 3 回投与し、12 歳以下の小児に対しては、体重 1kg 当たり 25～50 国際単位を週 2 回、週 3 回又は隔日投与する。		

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	再審査期間中

変更の履歴	
前回提出日：	平成 29 年 3 月 30 日
変更内容の概要：	<p>1. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要：追加の医薬品安全性監視活動」における使用成績調査の登録期間及び実施期間の変更並びに「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の報告書作成予定日の変更</p> <p>2. 「承認番号」及び「販売名」の変更</p>
変更理由：	<p>1. <u>使用成績調査において、12 歳以下の小児の目標症例数が期間内に達成困難なため、登録期間を延長し、それに伴い実施期間も延長するため。</u></p> <p>2. <u>本邦では、「コバールトリイ静注用キット 250」、「同静注用キット 500」、「同静注用キット 1000」、「同静注用キット 2000」及び「同静注用キット 3000」を販売していないため。</u></p>

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>治療歴のある重症血友病 A 患者（小児・成人）を対象とした臨床試験において、本剤投与に関連した血液凝固第Ⅷ因子（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が、現在進行中の治療歴のない重症血友病 A 患者（小児）を対象とした臨床試験において、本剤が投与された 13 例中 4 例に FⅧ に対するインヒビターの発生が報告されている（2014 年 12 月 31 日のデータカットオフ時点）。</p> <p>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>

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>治療歴のある重症血友病 A 患者（小児・成人）を対象とした臨床試験において、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「慎重投与」、「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>

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>インヒビター発生等 of 副作用発生状況</p> <p>【目的】</p> <p>血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者を対象として、本剂 of 安全性及び有効性を把握することを目的とする。</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剂 of 投与を受けた血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者 ・ 目標症例数：200 例（安全性解析対象例として） <ul style="list-style-type: none"> ・ このうち 12 歳以下 of 小児 of 目標症例数：50 例 ・ 観察期間：2 年間 ・ 調査方式：中央登録方式 ・ 登録期間：2016 年 6 月 29 日 ～ 2019 年 <u>12 月 31 日</u>（3 年 6 ヶ月） ・ 実施期間：2016 年 6 月 29 日 ～ <u>2022 年 3 月 31 日</u>（5 年 9 ヶ月） <p>【実施計画 of 根拠】</p> <p>目標症例数：本剂 of 市販後 of 使用見込みから 3 年間において収集可能となる安全性解析対象例として 200 例を設定した。</p> <p>観察期間：承認申請時 of 臨床試験における観察期間が最長 2 年であったため。</p> <p>実施期間：目標症例数を収集するための登録期間を <u>3 年 6 ヶ月間</u>、観察期間 2 年間及び登録終了より調査票回収・固定までの期間を考慮して、<u>5 年 9 ヶ月</u> と設定した。</p> <p>【節目となる予定 of 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 of 変更（調査症例数 of 変更、特定群に係る調査 of 継続等） of 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 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 of 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
該当せず

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	2016年12月31日 終了	作成済(2017年2月20日提出)
使用成績調査	200例/200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	2022年9月 (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(2017年2月20日付で 実施報告書提出済み)