

# サデルガカプセル 100mg 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サノフィ株式会社に  
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。

サノフィ株式会社

サデルガカプセル 100mg に係る  
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	サデルガカプセル 100mg	有効成分	エリグルスタット酒石酸塩
製造販売業者	サノフィ株式会社	薬効分類	873999
提出年月		平成31年2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
なし		<a href="#">CYP2D6 又は CYP3A 阻害作用を有する薬剤との薬物相互作用による影響</a>	3	<a href="#">心疾患を有する患者又は失神の既往を有する患者への投与時の安全性</a>	5
		<a href="#">心伝導障害及び不整脈</a>	4	<a href="#">酵素補充療法の治療歴のない患者への投与時の安全性</a>	6
		<a href="#">失神</a>	5	<a href="#">ゴーシェ病Ⅲ型患者への投与時の安全性</a>	7
				<a href="#">CYP2D6 遺伝子型による安全性への影響</a>	7
				<a href="#">肝機能障害を有する患者への投与時の安全性</a>	8
1.2. 有効性に関する検討事項					頁
<a href="#">長期使用における有効性</a>					9

↓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
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>	10
追加の医薬品安全性監視活動	
<a href="#">特定使用成績調査（長期使用）</a>	10
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
<a href="#">特定使用成績調査（長期使用）</a>	12

↓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
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>	13
追加のリスク最小化活動	
<a href="#">医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布</a>	13
<a href="#">患者向け資材（患者カード）の作成と提供</a>	14

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

# 医薬品リスク管理計画書

平成 31 年 2 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: 東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号

氏名: サノフィ株式会社

代表取締役社長 ジャック・ナトン

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	平成 27 年 3 月 26 日	薬効分類	873999
再審査期間	10 年	承認番号	22700AMX00654000
国際誕生日	平成 26 年 8 月 19 日		
販売名	サデルガカプセル 100mg		
有効成分	エリグルスタット酒石酸塩		
含量及び剤型	1 カプセル中にエリグルスタット酒石酸塩 100mg(エリグルスタットとして 84mg)を含有		
用法及び用量	通常、CYP2D6 Extensive Metabolizer 及び Intermediate Metabolizer の成人にはエリグルスタット酒石酸塩として 1 回 100mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。		
効能又は効果	ゴーシェ病の諸症状(貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状)の改善		
承認条件	<ul style="list-style-type: none"><li>・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</li><li>・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、再審査期間中の全投与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。</li></ul>		
備考			

## 変更の履歴

前回提出日：平成 27 年 8 月 30 日

変更内容の概要：

- ① 肝機能障害患者を対象とした海外臨床薬理試験等の結果に基づく変更
  - 1.1 項 重要な不足情報「肝機能障害を有する患者への投与時の安全性」において、海外臨床薬理試験等の結果に基づき、肝機能障害患者において、禁忌、併用禁忌、用法・用量調整の投与措置を講じた旨を追記
  - 1.1 項 安全性検討事項のうち、重要な潜在的リスクである「CYP2D6 又は CYP3A 阻害作用を有する薬剤との薬物相互作用による影響」と「心伝導障害及び不整脈」について、リスクとした理由の記載を修正
  - 4 項 リスク最小化計画の概要のうち、追加のリスク最小化活動である「医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成と配布」の「具体的な方法」において、初回投与前に肝機能障害について確認する項目を追記、また投与継続中に確認する項目を明記、「節目となる時期、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」について実状に合わせて記載整備
- ② EDGE 試験終了に伴う変更
  - 1.1 項 安全性検討事項「心伝導障害及び不整脈」「失神」の追加の医薬品安全性監視活動から「EDGE 試験」を削除
  - 1.2 項 有効性に関する検討事項から、「臨床試験における有効性」を削除
  - 2 項 医薬品安全性監視計画の概要のうち、追加の医薬品安全性監視活動から「EDGE 試験」を削除
  - 3 項 有効性に関する調査・試験の計画の概要から「EDGE 試験」についての記載を削除
  - 5 項 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において、実施状況及び報告書の作成予定日を更新
- ③ リスク最小化活動の選択理由の記載整備
  - 重要な潜在的リスク「失神」、重要な不足情報「心疾患を有する患者又は失神の既往を有する患者への投与時の安全性」「酵素補充療法の治療歴のない患者への投与時の安全性」「ゴーシェ病Ⅲ型患者への投与時の安全性」「CYP2D6 遺伝子型による安全性への影響」におけるリスク最小化活動の選択理由の記載を実状に合わせて記載整備
- ④ 4 項 リスク最小化計画の概要のうち、追加のリスク最小化活動である「患者向け資材(患者カード)の作成と提供」の項において、「節目となる時期、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」についての記載整備、実状に合わせて記載整備

変更理由：

- ① 海外での肝機能障害患者を対象とした臨床試験の結果に基づき、本剤の添付文書において新たに肝機能障害の程度に応じ禁忌や併用禁忌を設定したため
- ② EDGE 試験が終了したため
- ③ 記載整備のため
- ④ 本変更届提出日時点での情報に更新したため

# 1 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1 安全性検討事項

<b>重要な特定されたリスク</b>	
該当なし	
<b>重要な潜在的リスク</b>	
<b>CYP2D6 又は CYP3A 阻害作用を有する薬剤との薬物相互作用による影響</b>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>エリグルスタットは主として CYP2D6 により速やかに代謝される。また、それより程度は低い CYP3A によっても代謝を受ける。CYP2D6 阻害薬、CYP3A 阻害薬による薬物相互作用の可能性の検討を目的とした海外第 1 相臨床試験において、パロキセチン(CYP2D6 の強力な阻害薬)、ケトコナゾール(CYP3A の強力な阻害薬)との併用によりエリグルスタットの曝露量の上昇が認められた。また、PK モデリングによるシミュレーションでは、テルビナフィン(CYP2D6 の中等度阻害薬)、フルコナゾール(CYP3A の中等度阻害薬)との併用でも、これらの強力な阻害薬に比べ、程度は低いものの、同様の影響が予測された。したがって、本剤と CYP2D6 阻害薬、CYP3A 阻害薬あるいはこれら両剤との併用により <math>C_{max}</math> 及び AUC 上昇、並びにこれによる ECG 間隔への影響の潜在的リスクが考えられること、また、相互作用により曝露量が大幅に上昇した場合には、他の有害事象が発現する可能性があることから、重要な潜在的リスクとした。なお、<u>CYP2D6 又は CYP3A 阻害作用を有する薬剤との併用については、CYP2D6 表現型、肝機能の程度及び阻害薬の阻害作用の程度に応じて、禁忌を設定している。</u></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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 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"> <li>➢ 特定使用成績調査(長期使用)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、CYP2D6 阻害薬あるいは CYP3A 阻害薬が併用される患者の割合及びこれらの患者における有害事象の発生状況を把握し、有害事象の性質及び重症度/重篤性を特徴づけるとともに、必要な安全対策並びに情報提供を実施するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として添付文書、患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。</li> <li>● 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。             <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成、配布</li> <li>➢ 患者向け資材(患者カード)の作成、配布</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>非臨床試験及び海外臨床試験で得た薬物相互作用に関する情報を医療関係者に対し提供し、薬物相互作用のリスクの可能性を医療関係者が理解した上で、適正に使用するよう促すため。また、医療従事者への報告なしに新規の医療用医薬品、一般用医薬品、グレープフルーツ製品を開始しないよう患者に再認識してもらうため、患者向け資材として患者が常時携帯可能な患者カードを作成する。</p>

心伝導障害及び不整脈	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：  健康成人を対象とした海外第1相QT/QTc評価試験において、エリグルスタット200mg（100mg1日2回に対応する推定治療用量）及び800mg（治療用量を超える用量）を単回投与した場合、QTcF、PR及びQRSの濃度依存的なベースラインからの増加が認められたが、QTcFのベースラインからの延長は日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）のE14ガイドラインに基づくと陰性と判断された。PK/PDモデリングに基づくと、推奨用法用量で予測される血漿中濃度の11倍の血漿中濃度においては軽度なPR、QRS、QTcF間隔の増加が示唆された。また、海外第2相及び国内外第3相臨床試験において、被験者393名中、有害事象（HLT）として心伝導障害は6名にみられ、心室性不整脈および心停止（PT：心室性不整脈及び心室性期外収縮）は4名（3名及び1名）にみられた。本剤によりQTc間隔延長やトルサード・ド・ポワントを発現する可能性は少ないと考えるが、薬物相互作用により曝露量が大幅に上昇した場合には心伝導障害及び不整脈が発現のリスクが高まることが想定されることから、心伝導障害及び心室性不整脈を重要な潜在的リスクとした。なお、<u>CYP2D6又はCYP3A阻害作用を有する薬剤との併用については、CYP2D6表現型、肝機能の程度及び阻害薬の阻害作用の程度に応じて、禁忌を設定している。</u></p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：  <b>【内容】</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 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"> <li>➢ 特定使用成績調査（長期使用）</li> </ul> </li> </ul> <b>【選択理由】</b>  製造販売後において、広く情報を収集し、心伝導障害並びに不整脈の発生状況を把握し、有害事象の性質及び重症度/重篤性を特徴づけるとともに、必要な安全対策並びに情報提供を実施するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：  <b>【内容】</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として添付文書、患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起を行う。</li> <li>● 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布</li> <li>➢ 患者向け資材（患者カード）の作成、配布</li> </ul> </li> </ul> <b>【選択理由】</b>  非臨床試験の情報及び臨床試験で得られている心伝導障害並びに不整脈に関する情報を、医療関係者に情報提供し、適正な使用がなされるよう理解を促すため。</p>

## 失神

### 重要な潜在的リスクとした理由:

本剤は血液脳関門を通過せず、また血圧に対する影響も認められていない。海外第2相及び国内外第3相臨床試験において、被験者393名中、失神の有害事象が8名(日本人1名を含む)にみられ、そのうち5名は重篤な有害事象であった。臨床試験で認められたほとんどの失神は血管迷走神経性失神であり、発症リスク要因(空腹、採血、疼痛)を伴っていたが、失神に対する本剤の関与は不明であることから、重要な潜在的リスクとした。

### 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以下を実施する。
  - 特定使用成績調査(長期使用)

#### 【選択理由】

製造販売後において、広く情報を収集し、失神の発生状況を把握し、有害事象の性質及び重症度/重篤性を特徴づけるとともに、必要な安全対策並びに情報提供を実施するため。

### 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添付文書、患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。

#### 【選択理由】

臨床試験で得られている失神に関する情報を、医療従事者に情報提供し、適正な使用がなされるよう理解を促すため。

## 重要な不足情報

### 心疾患を有する患者又は失神の既往を有する患者への投与時の安全性

#### 重要な不足情報とした理由:

本剤の血中濃度が大幅に上昇した場合、QT 間隔、PR 間隔、ORS 間隔の延長する恐れがある。また、心機能異常あるいは臨床的に重要な ECG 又は心エコー検査所見を有する患者、心虚血又は心不全、臨床的に重要な不整脈又は心伝導所見の既往を有する患者又は合併する患者は海外第2相及び国内外第3相臨床試験から除外された。したがって、この集団に関する臨床試験データはないことから、重要な不足情報とした。

<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"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 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"> <li>➤ 特定使用成績調査(長期使用)</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、心伝導障害の既往を有する患者の有害事象の発生状況を収集及び分析するとともに、必要な安全対策並びに情報提供を実施するため。</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"> <li>● 通常のリスク最小化活動として添付文書、患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して心疾患を有する患者又は失神の既往を有する患者に対する適正な使用に関する理解を促すため。</p>	
<p><b>酵素補充療法の治療歴のない患者への投与時の安全性</b></p>	
<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>国内外の臨床試験では、酵素補充療法の治療歴の有無別の有害事象の発現率は、治療歴あり 85%(219/259 例)、治療歴なし 86%(115/134 例)と、治療歴の有無で大きな違いはなかった。しかしながら、日本人の症例は 10 例が全て酵素補充療法の治療歴のある患者であり、未治療ゴーシェ病患者への使用経験がないこと、また、本邦においては酵素補充療法からの切替え例だけでなく、新たにゴーシェ病と確定診断された患者にも本剤が使用されることが想定されるため、重要な不足情報とした。</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"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 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"> <li>➤ 特定使用成績調査(長期使用)</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、酵素補充療法の治療歴のない患者の有害事象の発生状況を収集及び分析するとともに、必要な安全対策並びに情報提供を実施するため。</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"> <li>● 通常のリスク最小化活動:なし</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して酵素補充療法の治療歴のない患者に対する適正な使用に関する理解を促すため。</p>	



## ゴーシェ病Ⅲ型患者への投与時の安全性

### 重要な不足情報とした理由:

国内外の患者を対象とした臨床試験は全て成人のⅠ型の患者を対象として実施したために、Ⅰ型以外の他の病型の患者での使用経験例はない。また、日本人における病型別の患者の割合はⅠ型 41.9%、Ⅱ型 24.0%、Ⅲ型 34.1%と海外に比べⅡ型、Ⅲ型の患者も比較的多く存在する。特に、Ⅲ型については、慢性神経障害型で、後期授乳期以降に発症し、成人期まで生存する可能性がある。本邦では酵素補充療法によるゴーシェ病の治療が出来るようになって10年以上経過しており、Ⅲ型の成人患者も存在し、リスクベネフィットを勘案し、本剤がⅢ型の成人患者にも使用されることが想定されるので、重要な不足情報とした。なお、Ⅱ型については乳児期に発症し3歳までに死に至る急性神経障害型であり、本剤が使用されることは現時点では想定していないが、製造販売後の使用実態に注視する。

### 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以下を実施する。
  - 特定使用成績調査(長期使用)

#### 【選択理由】

製造販売後においてⅢ型ゴーシェ病患者の有害事象の発生状況を収集及び分析するとともに、必要な安全対策並びに情報提供を実施するため。

### 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添付文書、患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。

#### 【選択理由】

医療従事者に対してゴーシェ病Ⅲ型患者に対する適正な使用に関する理解を促すため。

## GYP2D6 遺伝子型による安全性への影響

### 重要な不足情報とした理由:

国内外の臨床試験における CYP2D6 の表現型別の有害事象の発現率は EM で 87.7% (272/310 例)、IM で 73.5% (36/49 例)、PM で 78.6% (11/14 例) であり、PM において発現率が増加する傾向は認められなかった。また、本剤 100 mg を 1 日 2 回反復投与したとき、PM における C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-12 h</sub> は EM と比較してそれぞれ 9.3 及び 11.2 倍高く、IM では EM と比較してそれぞれ 2.7 及び 2.8 倍高くなると推定された。トラフ値別の有害事象の発現率は、5 ng/mL 未満が 93.8% (15/16 例)、5 ng/mL 以上が 100% (29/29 例) であり、5 ng/mL 以上が高かったが、重篤な有害事象は認められなかった。しかしながら、日本人は EM 6 例、IM 3 例、判別不能 1 例と使用経験例が少ないことから、重要な不足情報とした。

	<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"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 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"> <li>➤ 特定使用成績調査(長期使用)</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において CYP2D6 遺伝子型別の有害事象の発生状況を収集及び分析するとともに、必要な安全対策並びに情報提供を実施するため。</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"> <li>● 通常のリスク最小化活動として添付文書、患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して CYP2D6 遺伝子型別の適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p><b>肝機能障害を有する患者への投与時の安全性</b></p>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>臨床試験において、肝障害を有する症例は除外としており、情報がないこと、また、本剤は主として CYP2D6 により速やかに代謝され、それより程度は低い CYP3A によっても代謝を受ける。従って、肝機能障害を有する患者では有害事象の発現が懸念されることから、重要な不足情報とした。</p> <p>なお、海外における肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験の結果から肝機能障害の程度に応じた本剤の血中濃度の上昇が示され、また、肝機能障害患者についての生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーション解析の結果から、CYP2D6 表現型、並びに CYP2D6 阻害薬及び CYP3A 阻害薬の併用状況によっては、肝機能障害患者における本剤の血中濃度が上昇することが推定された。本剤の用法・用量調整には、CYP2D6 表現型、並びに CYP2D6 阻害薬及び CYP3A 阻害剤の併用状況に加え、肝機能にも考慮する必要があることから、肝機能障害患者において、禁忌、併用禁忌、用法・用量調整の投与措置を講じた。</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"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 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"> <li>➤ 特定使用成績調査(長期使用)</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、肝障害を有する患者の有害事象の発生状況を収集及び分析するとともに、必要な安全対策を検討するため。</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"> <li>● 通常のリスク最小化活動として添付文書、患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して肝機能障害を有する患者に対する適正な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

長期使用における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本剤は長期間に使用されることが想定され、国内における長期使用時の有効性に関する情報が十分に得られていないため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査(長期使用)
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 長期使用時の安全性・有効性の検討を目的とし、特定使用成績調査において、安全性に関する評価を行うとともに、有効性に関する情報も収集する。

## 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、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・分析に基づく安全性検討事項の確認及び/又は更なる調査	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（長期使用）	
	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・CYP2D6 又は CYP3A 阻害作用を有する薬剤との薬物相互作用による影響</li> <li>・心伝導障害及び不整脈</li> <li>・失神</li> <li>・酵素補充療法の治療歴のない患者への投与時の安全性</li> <li>・ゴーシェ病Ⅲ型患者への投与時の安全性</li> <li>・CYP2D6 遺伝子型による安全性への影響</li> <li>・肝機能障害を有する患者への投与時の安全性</li> <li>・心疾患を有する患者又は失神の既往を有する患者への投与時の安全性</li> </ul> <p><b>【目的】</b></p> <p>長期投与における安全性及び有効性の確認</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <p>実施期間：販売開始から 8 年間（登録期間は販売開始から 7 年間）            目標症例数：本剤が投与された全症例            実施方法：全例調査方式にて実施する。観察期間は投与開始から終了まで。            重点調査項目：心伝導障害及び不整脈、失神、消化器症状、神経系症状の発現状況の把握</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <p>観察期間：本剤の開始から終了まで。            調査期間：調査期間は販売開始から 8 年間（登録は販売開始から 7 年間）とする。            目標症例数：本剤は、希少疾病用医薬品の指定を受けており、本調査の対象となる患者数は極めて少数であること、また、本剤については日本人での投与経験が極めて限られていることから、本剤が投与された全症例を調査対象とする。</p> <p>また、本邦における成人のゴーシェ病の患者数は 129 名程度である。販売開始 1 年目は酵素補充療法からの切替症例が多いことが想定されるため、本剤の使用患者数は 26 人程度と推定されるが、2 年目以降は酵素補充療法からの切替症例が殆どなく、新たにゴーシェ病と確定診断される患者も少ないため、年間 1～2 名程度と推定され、登録期間を 7 年間と設定した場合、45 例程度の登録が見込まれる。</p> <p>なお、重要な不足情報に設定した患者集団については、本剤はゴーシェ病Ⅰ型の酵素補充療法からの切替症例が多いことが想定されるため、「酵素補充療法の治療歴のない患者」及び「ゴーシェ病Ⅲ型患者」は、当該特定使用成績調査においては 1～2 名程度の使用患者が見込まれる。「心疾患を有する患者又は失神の既往を有する患者」及び「肝機能障害を有する患者」については、セレザイム注 200U 市販後調査等の結果より 1～2 人程度と予想された。</p>

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

- ・安全性情報について包括的な検討を行うため、安全性定期報告時に集計解析を実施する。

**【当該医薬品安全性監視計画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書(RMP)の見直しを行う。

- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本特定使用成績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、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
- ・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要否について検討を行う。

### 3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（長期使用）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項 特定使用成績調査(長期使用)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 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	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布	
<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・CYP2D6 又は CYP3A 阻害作用を有する薬剤との薬物相互作用による影響</li> <li>・心伝導障害及び不整脈</li> </ul> <p><b>【目的】</b></p> <p>次の事項を目的とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・処方医向けの教育資材として、本剤の血漿中濃度の著しい上昇の恐れがある場合のリスク最小化のため、本剤投与開始前並びにその後の投与継続時における重要な注意事項、確認事項等に関して、本ガイドを用いて処方医を教育し周知徹底を図ること。</li> <li>・初回投与時に処方医から患者に説明を行うことを徹底させること。</li> <li>・CYP2D6 遺伝子型/表現型の確認方法に関する情報を提供し処方医をサポートすること。</li> </ul> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・納入時に MR 等が処方医に対して資材を提供し、以下の内容を説明する。</li> </ul> <p>処方医は以下のタイミングでチェックリストを用いて次に掲げる項目をチェックする。</p> <p>初回投与開始前：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・投与対象患者の確認：成人、ゴーシェ病、CYP2D6 遺伝子型/表現型</li> <li>・併用薬剤の確認：<u>CYP3A 又は CYP2D6 の阻害薬の併用の有無(及びその阻害程度)</u></li> <li>・<u>肝機能障害の有無と有の場合はその程度</u></li> <li>・薬剤の自己管理方法、グレープフルーツ製品の過度な摂取を避けることの患者への教育</li> <li>・患者カードの使用法の説明と配布</li> </ul> <p>投与継続中：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・併用薬剤の確認：<u>CYP3A 又は CYP2D6 の阻害薬の併用の有無(及びその阻害程度)</u></li> <li>・<u>肝機能障害の有無と有りの場合はその程度</u></li> <li>・<u>薬剤の自己管理方法、グレープフルーツ製品の過度な摂取を避けることの患者への教育</u></li> </ul> <p><b>【節目となる時期、リスク最小化の結果により採択される可能性がある更なる措置】</b></p> <p><u>安全性定期報告書提出時点、並びに市販直後調査及び製造販売後調査結果が得られた時点において、安全性検討事項の発現件数、販売量の推移を確認する。</u>本結果から、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あるいは新たな注意喚起や推奨事項が生じた場合には、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>	

## 患者向け資材（患者カード）の作成と提供

### 【安全性検討事項】

- ・CYP2D6 又は CYP3A 阻害作用を有する薬剤との薬物相互作用による影響
- ・心伝導障害及び不整脈

### 【目的】

患者が他の病院や薬局を利用する場合には、本剤の使用を医師、歯科医師又は薬剤師に伝え、患者がゴーシェ病の治療中であること、本剤は薬物相互作用を起こす可能性があることを注意喚起し、担当医師に伝達することなく新たに他の医薬品等を服用しないようにさせることを目的とする。

### 【具体的な方法】

- 納入時に MR 等 が処方医に対し、以下の事項を患者に対して十分に説明して理解させるよう依頼する。
- ・担当医師は、患者に「患者カード」を渡し、別の処方医等から治療を受ける際には、この患者カードを提示するよう指導する。

### 【節目となる時期、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】

安全性定期報告時点、並びに市販直後調査及び製造販売後調査結果が得られた時点において、安全性検討事項の発現件数、販売量の推移を確認する。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あるいは新たな注意喚起や推奨事項が生じた場合には、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。



## 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				
自発報告の収集、文献・学会情報の収集、国内製造販売後調査及び海外措置報告の収集				
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 6ヵ月後	終了	作成済み (平成 28 年 3 月提出済)
特定使用成績調査 (長期使用)	本剤が投与された全症 例	安全性定期 報告時  調査終了時 (全症例固定後)	<u>実施中</u>	販売開始 9 年後(最終 解 析結果報告 書作成時)
EDGE 試験	9 例投与終了	総括報告書作 成時	終了	<u>作成済み</u> (平成 30 年 11 月提出済 み)

## 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
特定使用成績調査 (長期使用)	本剤が投与された 全症例	安全性定期 報告時  調査終了時 (全症例固定後)	<u>実施中</u>	販売開始9 年後(最終解 析結果報告 書作成時)
EDGE 試験	9例投与終了	総括報告書作 成時	終了	<u>作成済み</u> (平成30年 11月提出済 み)

## 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 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 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売前から市販直後調 査終了時まで	終了
医療従事者向け資材(適正使用ガイド) の作成と提供	安全性定期報告提出時 再審査申請時	<u>実施中</u>
患者向け資材(患者カード)の作成と提 供	安全性定期報告提出時 再審査申請時	<u>実施中</u>