

ジルビスク皮下注16.6mgシリンジ,
ジルビスク皮下注23.0mgシリンジ,
ジルビスク皮下注32.4mgシリンジに係る
医薬品リスク管理計画書

ユーシービージャパン株式会社

ジルビスク皮下注 16.6mg シリンジ, ジルビスク皮下注 23.0mg シリンジ,
 ジルビスク皮下注 32.4mg シリンジに係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	①ジルビスク皮下注16.6mg シリンジ ②ジルビスク皮下注23.0mg シリンジ ③ジルビスク皮下注32.4mg シリンジ	有効成分	ジルコプランナトリウム
製造販売業者	ユーシービージャパン株式会社	薬効分類	873999
提出年月日		令和6年7月1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】
髄膜炎菌感染症	重篤な感染症	なし
膝炎		
重篤な過敏症		
1.2. 有効性に関する検討事項		
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
一般使用成績調査
市販直後調査
3. 有効性に関する調査・試験の概要
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の作成と提供 (適正使用ガイド、処方医向けワクチン接種の定期的なリマインド)
患者向け資材の作成と提供 (ジルビスクによる治療を受けられる患者さんへ、患者安全性カード)
市販直後調査による情報提供

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：ユーシービージャパン株式会社

品目の概要											
承認年月日	2023年9月25日	薬効分類	873999								
再審査期間	①②③8年 2023年9月25日～ 2031年9月24日	承認番号	①30500AMX00251000 ②30500AMX00252000 ③30500AMX00253000								
国際誕生日	2023年9月25日										
販売名	①ジルビスク皮下注 16.6mg シリンジ ②ジルビスク皮下注 23.0mg シリンジ ③ジルビスク皮下注 32.4mg シリンジ										
有効成分	ジルコプランナトリウム										
含量及び剤形	1mL 中ジルコプラン 40mg を含有する注射剤 ①1 シリンジ 0.416mL 中ジルコプラン 16.6mg (ジルコプランナトリウムとして 17.0mg) を含有する注射剤 ②1 シリンジ 0.574mL 中ジルコプラン 23.0mg (ジルコプランナトリウムとして 23.6mg) を含有する注射剤 ③1 シリンジ 0.810mL 中ジルコプラン 32.4mg (ジルコプランナトリウムとして 33.2mg) を含有する注射剤										
用法及び用量	通常、成人にはジルコプランとして下表に示す用量を1日1回皮下投与する。 <table border="1"><thead><tr><th>体重</th><th>投与量</th></tr></thead><tbody><tr><td>56kg 未満</td><td>16.6mg</td></tr><tr><td>56kg 以上 77kg 未満</td><td>23.0mg</td></tr><tr><td>77kg 以上</td><td>32.4mg</td></tr></tbody></table>			体重	投与量	56kg 未満	16.6mg	56kg 以上 77kg 未満	23.0mg	77kg 以上	32.4mg
体重	投与量										
56kg 未満	16.6mg										
56kg 以上 77kg 未満	23.0mg										
77kg 以上	32.4mg										
効能又は効果	全身型重症筋無力症 (ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)										
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. 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、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										

	<p>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。</p> <p>3. 本剤の投与が、全身型重症筋無力症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。</p>
備 考	

変更の履歴	
前回提出日 <u>令和6年2月16日</u>	
変更内容の概要： <u>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の変更（軽微変更）</u>	
変更理由： <u>資材中の挿絵を変更したため。</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	
髄膜炎菌感染症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の作用機序は、C5 阻害に基づく。髄膜炎菌は主に終末補体成分により排除されることから、終末補体成分の欠損はナイセリア属（特に髄膜炎菌）感染症の発現割合の上昇に関連している（Lewis and Ram, 2020; Skattum et al, 2011）。このことは、同作用機序の既承認薬であるエクリズマブ及びびラブリズマブの使用経験、並びに終末補体成分の遺伝的欠損を有する患者の所見から裏付けられている。</p> <p>臨床試験において、全例に髄膜炎菌ワクチン接種後、本剤を投与した結果、髄膜炎菌感染症の発現は認められなかった。しかしながら、同作用機序の既承認薬では髄膜炎菌ワクチン接種をしても髄膜炎菌感染症を発症した症例が認められ、死亡例も報告されている。髄膜炎菌感染症は、医学的に緊急かつ生命を脅かす可能性があり、迅速に診断及び治療が行われなければ死に至ることがある。</p> <p>以上より、髄膜炎菌感染症を重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>*Lewis LA, Ram S. Complement interactions with the pathogenic Neisseriae: clinical features, deficiency states, and deviation mechanisms. FEBS Lett. 2020 ;594(16) :2670-2694. Skattum L, van Deuren M, van der Poll T, et al. Complement deficiency states and associated infections. Mol Immunol. 2011 ;48(14) :1643-55.</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">・ 通常の医薬品安全監視活動・ 追加の医薬品安全監視活動<ul style="list-style-type: none">➢ 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、髄膜炎菌感染症の発現状況を把握するため。</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">・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「1. 警告」、「2. 禁忌」、「5. 効能又は効果に関連する注意」、「9.1. 合併症・既往歴等のある患者」、「11.1. 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を行う。・ 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">➢ 医療従事者向け資材の作成と提供（処方医向けワクチン接種の定期的なリマインドを含む）➢ 患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者、患者及び介護者に対し、本剤投与により髄膜炎菌感染症の発症リスクが増加すること、ワクチン接種の重要性及び髄膜炎菌感染症が疑われる場合は、適切な治療を速やかに開始することを情報提供し、本剤の適正使用に関する理解を促すため。</p>

膵炎

重要な特定されたリスクとした理由：

全身型重症筋無力症患者に対する臨床試験 (MG0009 試験 (プラセボ対照: 主要パート)、MG0010 試験及び MG0011 試験) における膵関連の有害事象 (膵炎、急性膵炎、リパーゼ増加、アミラーゼ増加等) の発現割合及び例数、及び血清アミラーゼ又はリパーゼの上昇が Grade 3/4 に該当する被験者 (有害事象報告されていない症例も含む) の発現割合及び例数を以下の表 1 に示す。また、重篤な膵関連の有害事象としては、MG0010 試験の本剤群でリパーゼ増加 1 例 (1.2%)、MG0011 試験で膵感染 2 例 (1.0%) 及び膵炎、急性膵炎、膵嚢胞、膵腫瘍が各 1 例 (0.5%) 認められ、MG0009 試験及び MG0010 試験におけるプラセボ群では認められなかった。

表 1. 膵関連の有害事象の発現状況

	MG0009 試験		MG0010 試験		MG0011 試験
	プラセボ群	本剤 0.3mg/kg 群	プラセボ群	本剤 0.3mg/kg 群	全体
評価症例数	15	14	88	86	200
すべての有害事象	3 (20.0)	2 (14.3)	2 (2.3)	7 (8.1)	20 (10.0)
リパーゼ増加	2 (13.3)	1 (7.1)	1 (1.1)	7 (8.1)	13 (6.5)
アミラーゼ増加	1 (6.7)	2 (14.3)	2 (2.3)	5 (5.8)	8 (4.0)
膵炎	0	0	0	0	2 (1.0)
急性膵炎	0	0	0	0	1 (0.5)
血清アミラーゼ又はリパーゼの上昇が Grade 3/4 に該当する被験者 (有害事象報告されていない症例も含む)					
	4 (26.7)	3 (21.4)	2 (2.3)	11 (12.8)	21 (10.5)

発現例数 (%)

*MedDRA HLGT 「膵外分泌障害」又は PT 「リパーゼ増加」、「アミラーゼ増加」、「膵癌」、「膵感染」に含まれる事象

非臨床試験において膵臓の所見 (腺房変性、膵管過形成、リパーゼ及びアミラーゼの上昇等) が認められている。

臨床試験で膵炎が認められていることから、膵炎を重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全監視活動
- ・ 追加の医薬品安全監視活動
 - 一般使用成績調査

【選択理由】

製造販売後において、本剤投与後の膵炎の発現状況を把握するため。

	<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、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「11.1. 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を行う。 ・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"> ➤ 医療従事者向け資材の作成と提供 ➤ 患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者、患者及び介護者に対し、瘰癧のリスクに関する情報提供を行い、本剤の適正使用に関する理解を促すため。</p>
重篤な過敏症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>臨床試験（MG0009 試験、MG0010 試験及び MG0011 試験）における過敏症の有害事象の発現例数及び割合は、MG0009 試験（プラセボ対照：主要パート）の本剤群で 3/14 例（21.4%）、プラセボ群で 1/15 例（6.7%）、MG0010 試験の本剤群で 8/86 例（9.3%）、プラセボ群で 8/88 例（9.1%）、MG0011 試験で 33/200 例（16.5%）であった。重篤な過敏症関連の有害事象は、MG0010 試験の本剤群にのみ認められた（1/86 例（1.2%）、血管浮腫）。なお、当該事象と本剤との因果関係は否定されていない。</p> <p>臨床試験で過敏症関連の事象が認められ、重篤な過敏症関連の事象も認められたため、本事象を重要な特定されたリスクに設定した。</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"> ・通常の実薬品安全監視活動 ・追加の実薬品安全監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、本剤の重篤な過敏症の発現状況を把握するため。</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"> ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「2. 禁忌」、「11.1. 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を行う。 ・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"> ➤ 医療従事者向け資材の作成と提供 ➤ 患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者、患者及び介護者に対し、重篤な過敏症のリスクに関する情報提供を行い、本剤の適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク	
重篤な感染症	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の作用機序は、C5 阻害に基づく終末補体阻害剤であり、初期補体成分 (C3) に対する阻害効果は有しないが、ナイセリア属菌以外の感染症リスクは明らかではない。骨髄障害、腎不全又は免疫抑制剤の投与を受けているような免疫不全患者においては、感染症が急速に重篤化する可能性がある。</p> <p>臨床試験 (MG0009 試験、MG0010 試験及び MG0011 試験) における重篤な感染症の発現例数及び割合は、MG0009 試験 (プラセボ対照: 主要パート) の本剤群で 2/14 例 (14.3%)、プラセボ群で 0/15 例 (0.0%)、MG0010 試験の本剤群で 4/86 例 (4.7%)、プラセボ群で 4/88 例 (4.5%)、MG0011 試験で 23/200 例 (11.5%) であった。なお、ナイセリア属菌である淋菌感染症は認められていない。</p> <p>重篤な感染症は、致命的な転帰をもたらす可能性があることから、重要な潜在的リスクに設定した。</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"> ・ 通常の医薬品安全監視活動 ・ 追加の医薬品安全監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、重篤な感染症の発現状況を把握するため。</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"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「5. 効能又は効果に関連する注意」、「9.1. 合併症・既往歴等のある患者」、「11.1. 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を行う。 ・ 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"> ➢ 医療従事者向け資材の作成と提供 ➢ 患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者、患者及び介護者に対し、重篤な感染症のリスクに関する情報提供を行い、本剤の適正使用に関する理解を促すため。</p>
重要な不足情報	
なし	

1.2. 有効性に関する検討事項

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： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加の医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査	
<p>【安全性検討事項】 髄膜炎菌感染症、重篤な感染症、腭炎、重篤な過敏症</p> <p>【目的】 使用実態下における本剤の安全性及び有効性の評価を行うことを目的とする。設定した各安全性検討事項の発現割合が、国内及び海外で実施された MG0010 試験及び MG0011 試験と大きく異なることがない事を確認する。</p> <p>【実施計画案】 対象患者：本剤を投与された全ての患者 目標症例数：150 例（安全性解析対象症例として 143 例） 実施方法：全例調査方式 実施期間：販売開始日から 6 年間 登録期間：調査予定症例登録に達した時点まで（販売開始日から 3 年間で予定） 観察期間：1 症例あたり 3 年間</p> <p>【実施計画の根拠】 実施可能性を考慮し、目標症例数を 150 例（安全性解析対象症例として 143 例）と設定した。腭炎、重篤な感染症、重篤な過敏症に関して、本剤の臨床試験（MG0011）における腭関連の有害事象、重篤な感染症及び過敏症の有害事象の発現割合はそれぞれ 10.0%、11.5%、16.5%であった。各事象の真の発現割合が臨床試験の 2 倍（20.0%、23.0%、33.0%）以上であった場合、安全性解析対象症例として 143 例以上を収集することで、帰無仮説を 10.0%、11.5%、16.5%とした有意水準片側 2.5%の仮説検定における検出力は 90%以上となる。 また髄膜炎菌感染症は、同試験にて発現は認められなかったが、類薬にて 1~2%の発現が認められている。髄膜炎菌感染症の真の発現割合が 5%以上であった場合、安全性解析対象症例として 133 例以上を収集することで、帰無仮説を 1%として有意水準片側 2.5%の仮説検定における検出力は 80%以上となる。 したがって、少なくとも安全性解析対象症例として 143 例が必要なため、目標症例数を 150 例とした。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告書作成時、中間報告書、調査終了時。中間報告書の作成時期については、情報の蓄積状況を踏まえて検討する。</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】 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の見直しを行う。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、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。 ・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。</p>	
市販直後調査	
	<p>実施期間：販売開始から 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内</p>

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

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け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の作成と提供（適正使用ガイド、処方医向けワクチン接種の定期的なリマインド）	
	<p>【安全性検討事項】 髄膜炎菌感染症、重篤な感染症、腭炎、重篤な過敏症</p> <p>【目的】 本剤の包括的な安全管理情報の提供を行う。特に、上記安全性検討事項の発生を未然に予防し発生した場合には速やかに対処できるよう、適正な患者の選択や投与期間中の注意事項について徹底した情報提供を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 髄膜炎菌感染症については、下記を徹底する。 - 髄膜炎菌感染症の重要な特定されたリスクについての医療従事者の認識を高める。 - 医療従事者に髄膜炎菌に対するワクチン接種の必要性をリマインドする。 - 髄膜炎菌感染症の初期徴候のモニタリングを促す。 - 髄膜炎菌感染症が疑われる場合に取りべき措置についての推奨事項を提供する。 - 処方医に、髄膜炎菌感染症のリスクについて患者に説明し、資材を提供することをリマインドする。 - 髄膜炎菌感染症予防接種のガイドラインに従って、患者のワクチン接種を確認し、確実にを行うよう、処方医に注意喚起する。 <p>【具体的な方法】 納入時に本資材を提供、説明するとともに、医療従事者用ウェブサイトからも入手可能とする。処方医に毎年リマインドレターを送付する。</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、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、追加の資材作成等を検討する。</p>
患者向け資材の作成と提供（ジルビスクによる治療を受けられる患者さんへ、患者安全性カード）	
	<p>【安全性検討事項】 髄膜炎菌感染症、重篤な感染症、腭炎、重篤な過敏症</p> <p>【目的】 本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について、患者の理解を促す。特に髄膜炎菌感染症の発見と適切な管理について、患者及び介護者の理解を促す。</p> <ul style="list-style-type: none"> - ワクチン接種の重要性を患者及び介護者に伝える。 - 髄膜炎菌感染症の可能性のある初期徴候及び初期徴候が認められた場合の対応について、患者及び介護者と医療従事者に情報提供する。 <p>【具体的な方法】 医療従事者に提供、説明し、資材の活用を依頼するとともに、患者向けウェブサイトからも入手可能とする。患者には、治療中は常に「患者安全性カード」を携帯するよう促す。</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、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、追加の資材作成等を検討する。</p>

市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内

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				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策を検討する。				
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（全身型重症筋無力症）	なし	販売開始から6ヵ月後	<u>実施中</u>	市販直後調査終了から2ヵ月以内
一般使用成績調査	全症例（目標症例数150例）	安全性定期報告時、中間報告書、調査終了時	<u>実施中</u>	中間報告書（調査開始から4年後予定）、調査終了時（再審査申請時）

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

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	販売開始から6ヵ月後	<u>実施中</u>
医療従事者向け資材の作成と提供	市販直後調査終了時、安全性 定期報告書提出時、再審査申 請時	<u>実施中</u>
患者向け資材の作成と提供	市販直後調査終了時、安全性 定期報告書提出時、再審査申 請時	<u>実施中</u>