

プレバイミス[®]錠240mg
プレバイミス[®]点滴静注240mg
に係る医薬品リスク管理計画書

MSD株式会社

プレバイミス®錠 240mg / プレバイミス®点滴静注 240mg に係る

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	プレバイミス®錠 240mg プレバイミス®点滴静注 240mg	有効成分	レテルモビル
製造販売業者	MSD 株式会社	薬効分類	87625
提出年月日		令和 6 年 11 月 26 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】
<u>なし</u>	<u>静脈内投与時における腎機能障害</u>	<u>なし</u>
	<u>生殖発生毒性</u>	
	<u>心臓障害</u>	

1.2. 有効性に関する検討事項

サイトメガロウイルス抗体陽性ドナーから移植を受けるサイトメガロウイルス抗体陰性の同種造血幹細胞移植患者における有効性

↓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	3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<u>通常の医薬品安全性監視活動</u>	<u>なし</u>
<u>追加の医薬品安全性監視活動</u>	
<u>市販直後調査 (臓器移植)</u>	
<u>特定使用成績調査 (臓器移植)</u>	

↓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
<u>通常のリスク最小化活動</u>
<u>追加のリスク最小化活動</u>
<u>市販直後調査による情報提供 (臓器移植)</u>
<u>医療従事者向け資材 (妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び妊娠する可能性のある女性への投与に関する適正使用のお願い) の作成及び提供</u>
<u>患者向け資材 (プレバイミス®を処方された患者さんとご家族の方へ) の作成及び提供</u>

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：MSD 株式会社

品目の概要			
承認年月日	2018年3月23日	薬効分類	87625
再審査期間	<同種造血幹細胞移植>10年(2028年3月22日まで) <臓器移植> 5年10ヵ月(2030年3月16日まで)	承認番号	プレバイミス [®] 錠 240 mg : 23000AMX00455000 プレバイミス [®] 点滴静注 240 mg : 23000AMX00456000
国際誕生日	2017年11月1日		
販売名	プレバイミス [®] 錠 240 mg プレバイミス [®] 点滴静注 240 mg		
有効成分	レテルモビル		
含量及び剤形	錠剤：1錠中240 mg 含有 注射剤：1バイアル中240 mg/12 mL 含有		
用法及び用量	<p><錠剤> 通常、成人にはレテルモビルとして480 mg を1日1回経口投与する。シクロスポリンと併用投与する場合にはレテルモビルとして240 mg を1日1回経口投与する。</p> <p><注射剤> 通常、成人にはレテルモビルとして480 mg を1日1回、約60分かけて点滴静注する。シクロスポリンと併用投与する場合にはレテルモビルとして240 mg を1日1回、約60分かけて点滴静注する。</p>		
効能又は効果	<p>下記におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制</p> <ul style="list-style-type: none"> ○同種造血幹細胞移植 ○臓器移植 		
承認条件	<ol style="list-style-type: none"> 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. 腎以外の臓器移植患者を対象とした臨床試験は実施されていないこと 		

	<p>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、腎以外の臓器移植患者については全症例を対象に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>
備 考	<p>令和6年5月17日に「臓器移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制」の効能又は効果を追加する承認事項一部変更承認取得</p>

変更の履歴	
前回提出日：	令和6年7月9日
変更内容の概要：	<p>1. <u>特定使用成績調査（臓器移植）実施計画書</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>「3 調査の実施計画」の「15) 調査を行う事項」の記載整備</u> • <u>「6 調査に係る業務の一部委託先の氏名、住所及び委託した業務の範囲」の記載整備</u> <u>(いずれも軽微な変更)</u>
変更理由：	<p>1. <u>特定使用成績調査（臓器移植）実施計画書の改訂</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
なし

重要な潜在的リスク

静脈内投与時における腎機能障害

重要な潜在的リスクとした理由：

国内外で実施した臨床試験において静脈内投与時に特に問題となる腎機能障害関連事象は認められていないが、点滴静注製剤に含まれる添加剤ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HPCD）は、非臨床試験（ラット及びイヌ）において腎臓の空胞化を引き起こすことが認められている。長期間にわたり静脈内投与を継続する場合や腎機能障害を有する患者への静脈内投与時に HPCD の蓄積により腎機能障害の悪化が引き起こされるおそれがある。

国内外の製造販売後において、重篤な腎機能障害関連事象が報告されているが、製造販売後の報告から点滴静注製剤と腎機能障害関連事象との因果関係を示唆するエビデンスは得られていない。

点滴静注製剤と腎機能障害関連事象との関連性は明確でないものの、製造販売後に静脈内投与時の腎機能障害を慎重に監視すべきと考え、重要な潜在的リスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査（臓器移植）を実施する。

【選択理由】

医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集し、製造販売後の静脈内投与時における腎機能障害の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常のリスク最小化活動
 - ・電子添文（注射剤）の「6. 用法・用量に関連する使用上の注意」、「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「15. その他の注意」の項及び患者向医薬品ガイド（注射剤）に関連する事象を記載し注意喚起する。

【選択理由】

静脈内投与時の腎機能障害に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

生殖発生毒性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>非臨床試験（ラット及びウサギ）において器官形成期に投与した時に催奇形性等が認められているが、妊娠中の女性は臨床試験の組入れ対象から除外されており情報が得られていないことから、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> <p>1) 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p> <p>医薬品安全性監視活動を通じて妊婦に投与された場合の妊婦における安全性及び児の転帰に関する情報を収集し、製造販売後における生殖発生毒性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> <p>1) 通常のリスク最小化活動</p> <ul style="list-style-type: none"> ・電子添文の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイド（錠剤及び注射剤）に関連する事象を記載し注意喚起する。 <p>2) 追加のリスク最小化活動</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材の作成及び提供 ・患者向け資材の作成及び提供 <p>【選択理由】</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び妊娠する可能性のある女性への投与に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、本剤の適正使用に関する理解を促すため。</p>
心臓障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>同種造血幹細胞移植患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（001試験）において、心臓障害関連事象の発現割合は、本剤投与群12.6%（47/373例）及びプラセボ群6.3%（12/192例）と本剤投与群で高かったが、多くが軽度又は中等度であった。</p> <p>腎移植患者を対象に本剤単群で実施した第Ⅲ相国内試験（042試験）において、本剤との因果関係があると判断された心臓障害関連事象はなかったが、腎移植患者を対象にバルガンシクロビルと比較した第Ⅲ相海外試験（002試験）において、本剤との因果関係があると判断された心臓障害関連事象は本剤投与群0.7%（2/292例）に認められ、バルガンシクロビル投与群（297例）では認められなかった。</p> <p>国内外の製造販売後において、重篤な心臓障害関連事象が報告されているが、製造販売後の報告から本剤と心臓障害関連事象との因果関係を示唆するエビデンスは得られていない。</p>

	<p>非臨床試験及び QT/QTc 試験の結果からも、本剤と心臓障害関連事象との関連性は明確ではないものの、発現した場合の重篤性を考慮し、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> <ol style="list-style-type: none">1) 通常の医薬品安全性監視活動2) 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査（臓器移植）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>医薬品安全性監視活動を通じて情報を収集し、製造販売後における心臓障害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> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>現時点で特記すべき注意喚起事項はないため、現状は安全性監視活動に努め、新たな情報が得られた際にリスク最小化活動の必要性について検討する。</p>

重要な不足情報

なし

1.2 有効性に関する検討事項

サイトメガロウイルス抗体陽性ドナーから移植を受けるサイトメガロウイルス抗体陰性の同種造血幹細胞移植患者における有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>サイトメガロウイルス抗体陰性の同種造血幹細胞移植患者が、サイトメガロウイルス抗体陽性ドナーから移植を受けた場合にサイトメガロウイルス感染症を発症するリスクがある。</p> <p>レテルモビルの作用機序等から、サイトメガロウイルス抗体陽性ドナーから移植を受けるサイトメガロウイルス抗体陰性の同種造血幹細胞移植患者に対し、本剤の一定の有効性は期待できると想定されるものの、当該患者に対する有効性を検討した臨床試験は実施されておらず、当該患者に対する有効性を検討することが重要と考えられるため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>なし</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>なし</p>

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、外国措置報告、及び製造販売後調査より報告される有害事象症例などの安全性情報の確認・評価	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査（臓器移植）	
	実施期間：効能又は効果の追加承認から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
特定使用成績調査（臓器移植）	
	<p>【安全性検討事項】 重要な潜在的リスク：静脈内投与時における腎機能障害、心臓障害</p> <p>【目的】 臓器移植患者での本剤の安全性及び有効性を確認し、検討する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施期間： <ul style="list-style-type: none"> 腎移植患者：調査開始日から3年10ヵ月（登録期間は調査開始日から2年6ヵ月） 腎以外の臓器移植患者：調査開始日から5年2ヵ月（登録期間は調査開始日から3年10ヵ月） ・目標症例数： <ul style="list-style-type: none"> 腎移植患者：25例（目標症例数を超える見込みとなった時点で、症例登録について今後の対応を医薬品医療機器総合機構に相談する） 腎以外の臓器移植患者：登録期間中の全例 ・実施方法：中央登録方式（腎以外の臓器移植患者は全例調査） <p>【実施計画の根拠】 腎移植患者については、国内の腎移植患者のうち本剤が処方される患者数の推定を踏まえた実施可能性の観点より、目標症例数を25例とした。 また、腎以外の臓器移植患者については、これらの患者を対象とした臨床試験は実施していないことから、製造販売後、登録期間中の全例を対象とする。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 再審査申請時：最終報告書を作成・提出するため。</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。</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について検討する。 ・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する。
--

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医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供（臓器移植）	
	実施期間：効能又は効果の追加承認から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
医療従事者向け資材（妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び妊娠する可能性のある女性への投与に関する適正使用のお願い）の作成及び提供	
	<p>安全性検討事項： 生殖発生毒性</p> <p>目的： 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び妊娠可能な女性への本剤投与に際し、考慮すべき安全性に関する情報を提供し、適正使用を推進する。</p> <p>具体的な方法： 医療従事者向け資材を作成し提供する。 企業ホームページに掲載する。</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処置： 安全性定期報告時に生殖発生毒性の報告状況を確認する。本結果に基づき、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断された場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期： 安全性定期報告時</p>

患者向け資材（プレバイミス®を処方された患者さんご家族の方へ）の作成及び提供

安全性検討事項：

生殖発生毒性

目的：

妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び妊娠可能な女性への本剤投与に際し、考慮すべき安全性に関する情報を提供し、患者の理解を促す。

具体的な方法：

患者向け資材を作成し、納入時に医療機関へ提供、医療関係者に説明し、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処置：

安全性定期報告時に生殖発生毒性の報告状況を確認する。本結果に基づき、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断された場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。

報告の予定時期：

安全性定期報告時

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、外国措置報告、及び製造販売後調査より報告される有害事象症例などの安全性情報の確認・評価				
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（同種造血幹細胞移植）	なし	販売開始から 6ヵ月後	終了	作成済み （2019年1月 提出）
市販直後調査（臓器移植）	なし	効能又は効果 の追加承認か ら6ヵ月後	実施中	調査終了か ら2ヵ月以内
一般使用成績調査（同種造血幹細胞移植）	収集可能な全症例／ 登録見込み症例数： 450例	安全性定期報 告時 再審査申請時	終了	作成済み （2023年1月 提出）
特定使用成績調査（臓器移植）	腎移植患者：25例 腎以外の臓器移植患 者：登録期間中の全 例	安全性定期報 告時 再審査申請時	実施中	調査終了後 の安全性定 期報告時

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
一般使用成績調査（同種造血幹細胞移植）	収集可能な全症例／ 登録見込み症例数： 450例	安全性定期報 告時 再審査申請時	終了	作成済み （2023年1月 提出）

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 (同種造血幹細胞移植)	販売開始から6ヵ月後	終了
市販直後調査による情報提供 (臓器移植)	効能又は効果の追加承認から 6ヵ月後	実施中
医療従事者向け資材（妊婦又は 妊娠している可能性のある女性 及び妊娠する可能性のある女性 への投与に関する適正使用のお 願い）の作成及び提供	安全性定期報告時	実施中
患者向け資材（プレバイミス® を処方された患者さんご家族 の方へ）の作成及び提供	安全性定期報告時	実施中