

コルスバ静注透析用シリンジ 17.5 μ g
コルスバ静注透析用シリンジ 25.0 μ g
コルスバ静注透析用シリンジ 35.0 μ g に係る
医薬品リスク管理計画書

丸石製薬株式会社

コルスバ静注透析用シリンジ 17.5 μ g
コルスバ静注透析用シリンジ 25.0 μ g
コルスバ静注透析用シリンジ 35.0 μ gに係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

| | | | |
|--------|---|-----------|------------------|
| 販売名 | コルスバ静注透析用シリンジ17.5 μ g コルスバ静注透析用シリンジ25.0 μ g コルスバ静注透析用シリンジ35.0 μ g | 有効成分 | ジフェリケファリン 酢酸塩 |
| 製造販売業者 | 丸石製薬株式会社 | 薬効分類 | 87129 |
| 提出年月日 | | 令和6年6月11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】 |
| なし | 心房細動の病歴のある血液透析患者における心不全及び心房細動を含む不整脈 | 血液脳関門 (BBB) に障害をきたす可能性のある疾患を合併する患者での使用 |
| 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 |
| 市販直後調査 |
| 製造販売後データベース調査 |
| 特定使用成績調査 |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 |
| 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 |
| 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：丸石製薬株式会社

| 品目の概要 | | | |
|--------|--|------|---|
| 承認年月日 | 2023年9月25日 | 薬効分類 | 87129 |
| 再審査期間 | 8年 | 承認番号 | 1) 30500AMX00248000 2) 30500AMX00249000 3) 30500AMX00250000 |
| 国際誕生日 | 2021年8月23日 | | |
| 販売名 | 1) コルスバ静注透析用シリンジ 17.5 μ g 2) コルスバ静注透析用シリンジ 25.0 μ g 3) コルスバ静注透析用シリンジ 35.0 μ g | | |
| 有効成分 | ジフェリケファリン酢酸塩 | | |
| 含量及び剤形 | 1) 1 シリンジ (0.7 mL) 中にジフェリケファリン酢酸塩 (ジフェリケファリンとして 17.5 μ g) を含有する注射剤 2) 1 シリンジ (0.7 mL) 中にジフェリケファリン酢酸塩 (ジフェリケファリンとして 25.0 μ g) を含有する注射剤 3) 1 シリンジ (0.7 mL) 中にジフェリケファリン酢酸塩 (ジフェリケファリンとして 35.0 μ g) を含有する注射剤 | | |
| 用法及び用量 | 通常、成人にはジフェリケファリンとして、下表に示す用量を週3回、透析終了時の返血時に透析回路静脈側に注入する。 | | |
| | ドライウエイト | | 投与量 |
| | 45 kg 未満 | | 17.5 μ g |
| | 45 kg 以上 65 kg 未満 | | 25.0 μ g |
| | 65 kg 以上 85 kg 未満 | | 35.0 μ g |
| | 85 kg 以上 | | 42.5 μ g |

| | |
|--------|-------------------------------------|
| 効能又は効果 | 血液透析患者におけるそう痒症の改善(既存治療で効果不十分な場合に限る) |
| 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： | 2024年4月3日 |
| 変更内容の概要： | 1. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」における特定使用成績調査の実施状況を変更(軽微な変更) |
| 変更理由： | 1. 特定使用成績調査を開始したため |

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

| 重要な特定されたリスク |
|-------------|
| 該当なし |

重要な潜在的リスク

心房細動の病歴のある血液透析患者における心不全及び心房細動を含む不整脈

重要な潜在的リスクとした理由：

海外臨床試験^{a)}において、心房細動の病歴を有する被験者の「心臓障害^{※1)}」に関連する有害事象のプラセボ群に対する本剤群のリスク比は2.08であった。また心房細動の病歴を有さない被験者との相対リスクは1.90と高い傾向にあり、同様に重篤な「心臓障害^{※1)}」に関連する有害事象の相対リスクも2.54と高い傾向にあった。ただし、いずれも、心房細動の病歴を有する被験者でのリスク比の95%信頼区間は0.73-5.94、0.60-44.93と幅が大きく、確定的な結論を導くことはできていない。国内臨床試験^{b)}において、本剤0.5 μg/kgを投与された心房細動の病歴を有する被験者19例のうち、2例(10.5%)で動悸、1例(5.3%)で急性心不全、1例(5.3%)で心室性期外収縮の有害事象が発現した。プラセボを投与された心房細動の病歴を有する被験者10例のうち、「心臓障害^{※1)}」に関連する有害事象は0件であった。

海外臨床試験^{a)}において、心房細動の病歴を有する被験者でわずかに心不全等のリスクが増加する傾向がみられたこと、及び、「心臓障害^{※1)}」は血液透析をうけている患者の主な死因であることから、リスクの有無を確認することは重要であると考えられる。

以上より、重要な潜在的リスクとして取り扱う。

a) 海外血液透析患者対象試験(海外第III相臨床試験1(二重盲検期):CR845-CLIN3102 DB及び海外第III相臨床試験2(二重盲検期):CR845-CLIN3103 DB)の統合解析データ

b) 国内血液透析患者対象試験(第II相臨床試験:MR13A9-3、後期第II相臨床試験:MR13A9-4及び第III相臨床試験:MR13A9-5試験)統合解析データ

※1 心臓障害: ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) の器官別大分類 (SOC) に含まれる基本語 (PT) に該当する事象

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、製造販売後データベース調査の実施を検討する。

【選択理由】

本剤が投与された心房細動の病歴のある血液透析患者における心不全及び心房細動を含む不整脈の情報を入手するため、通常及び追加の医薬品安全性監視活動にて情報収集を行う。

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、電子添文の「15.1 臨床使用に基づく情報」に記載し情報提供する

【選択理由】

海外臨床試験^{a)}での心房細動の病歴を有する被験者での「心臓障害^{※1)}」に関連する有害事象の情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促す。

重要な不足情報

血液脳関門（BBB）に障害をきたす可能性のある疾患を合併する患者での使用

重要な不足情報とした理由：

本剤は末梢に作用する κ 受容体アゴニストであり、血液脳関門（BBB）により本剤の中
枢神経系への移行性は低い。血液脳関門（BBB）に障害をきたす可能性のある疾患を合
併する患者では、本剤が中枢神経系へ作用する可能性があり、中枢神経系に関連する副
作用（傾眠等）発現のリスクが上昇する可能性がある。

しかし、国内臨床試験^{c)}において、脳原発性悪性腫瘍、中枢神経系転移、活動性の多
発性硬化症、進行性アルツハイマーを病歴に持つ患者は組み入れられなかったことから
重要な不足情報として情報を集積する。

c) 国内血液透析患者対象試験（第Ⅱ相臨床試験：MR13A9-3、後期第Ⅱ相臨床試験：
MR13A9-4 及び第Ⅲ相臨床試験：MR13A9-5 試験）統合解析データ

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、特定使用成績調査を実施する。

【選択理由】

本剤が投与された血液脳関門（BBB）に障害をきたす可能性のある疾患^{*2}を合併する患
者の情報を入手するため、通常及び追加の医薬品安全性監視活動にて情報収集を行う。

^{*2} 血液脳関門（BBB）に障害をきたす可能性のある疾患と想定する疾患は、MedDRA
基本語（PT）が「多発性硬化症」、「脳血管発作」、「自己免疫性脱髄性疾患」、「急性
散在性脳脊髄炎」、「脱髄」、「髄膜炎」、「神経変性障害」、高位用語（HLT）が「中
枢神経系出血および脳血管性損傷」、「神経系新生物NEC、悪性度不明」、「アルツハ
イマー病（亜型を含む）」に該当する事象。また、MedDRA 標準検索式（SMQ）が
「出血性あるいは虚血性と特定されない中枢神経系血管障害」（広域）、「免疫処置後
の全身痙攣発作」（広域）に該当する事象とする。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 現時点で通常のリスク最小化活動は実施しない。

【選択理由】

現時点で特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた際に検討する。

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 | |
|---|--|
| 通常 of 医薬品安全性監視活動 of 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 of 検討（及び実行） | |
| 追加 of 医薬品安全性監視活動 | |
| 市販直後調査 | |
| | 実施期間：販売開始から 6 ヶ月間 評価・報告 of 予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内 |
| 製造販売後データベース調査 | |
| | <p>【安全性検討事項】 心房細動 of 病歴のある血液透析患者における心不全及び心房細動を含む不整脈</p> <p>【目的】 心房細動 of 病歴のある血液透析患者を対象とし、使用実態下における本剤投与による心不全 of リスク上昇 of 有無を検討する。</p> <p>【実施計画案】 データベース：MID-NET 調査デザイン：（検討中） 対象集団：心房細動 of 病歴のある血液透析患者 曝露群：対象集団のうち本剤を投与した患者 対照群：（検討中） アウトカム定義に用いるデータ項目：（検討中）</p> <p>【実施計画 of 根拠】 調査目的を踏まえ、MID-NET では心房細動 of 病歴のある血液透析患者及び心不全を評価し得る情報が取得可能と想定される。また、MID-NET では心不全に関するアウトカム定義 of 研究が実施されていることから、MID-NET を用いて製造販売後データベース調査を実施することとした。なお、詳細については疫学調査相談等を踏まえて決定する。</p> <p>【節目となる予定 of 時期及びその根拠】 （検討中）</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】 （検討中）</p> <p>なお、本データベース調査 of 実施に際しては、実施前に機構との疫学調査相談にて調査実施計画書を検討し最終決定する。</p> |

特定使用成績調査

【安全性検討事項】

血液脳関門（BBB）に障害をきたす可能性のある疾患を合併する患者での使用

【目的】

血液脳関門（BBB）に障害をきたす可能性のある疾患を合併する血液透析患者を対象とし、使用実態下における本剤投与時の安全性を把握する。

【実施計画】

調査期間：2024年5月～2029年3月

登録期間：2024年5月～2028年12月

目標症例数：100例

調査方式：中央登録方式

観察期間：本剤投与開始後12週

【実施計画の根拠】

目標症例数：国内臨床試験の結果と比較できるように設定した。

【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。
- ・再審査申請時：収集した全症例の固定データにて解析を実施し検討を行う。

【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】

- ・現在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の要否について検討を行う。
- ・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（調査の継続・追加調査の実施等）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。

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： 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 | |
| | 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 | 該当なし | 販売開始から 6ヵ月後 | 実施中 | 調査終了から2ヵ月以内 |
| 製造販売後データベース調査 | 検討中 | 検討中 | 検討中 | 検討中 |
| 特定使用成績調査 | 100例 | 安全性定期報告時 再審査申請時 | 実施中 | 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

| 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 | | |
|------------------------|----------------|------|
| 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 | 実施中 |