

ウパシタ 静注透析用25 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用50 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用100 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用150 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用200 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用250 μ g シリンジ
ウパシタ 静注透析用300 μ g シリンジ
に係る医薬品リスク管理計画書

株式会社三和化学研究所

(別紙様式2)

ウパシタ静注透析用25/50/100/150/200/250/300 μ g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 | ウパシタ静注透析用 25/50/100/150/200/250/300 μ gシリンジ | 有効成分 | ウパシカルセトナトリウム水和物 |
| 製造販売業者 | 株式会社三和化学研究所 | 薬効分類 | 87399 |
| 提出年月日 | | 令和6年9月2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】 |
| 低カルシウム血症 | 骨代謝障害 | 該当なし |
| QT延長 | | |
| 1.2. 有効性に関する検討事項 | | |
| 該当なし | | |

↓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 |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 |
| 該当なし |

↓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 |
| 該当なし |

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：株式会社三和化学研究所

| 品目の概要 | | | |
|--------|---|------|---|
| 承認年月日 | 令和3年6月23日 | 薬効分類 | 87399 |
| 再審査期間 | 8年 | 承認番号 | ①30300AMX00281000 ②30300AMX00282000 ③30300AMX00283000 ④30300AMX00284000 ⑤30300AMX00285000 ⑥30300AMX00286000 ⑦30300AMX00287000 |
| 国際誕生日 | 令和3年6月23日 | | |
| 販売名 | ①ウパシタ静注透析用 25 μ g シリンジ ②ウパシタ静注透析用 50 μ g シリンジ ③ウパシタ静注透析用 100 μ g シリンジ ④ウパシタ静注透析用 150 μ g シリンジ ⑤ウパシタ静注透析用 200 μ g シリンジ ⑥ウパシタ静注透析用 250 μ g シリンジ ⑦ウパシタ静注透析用 300 μ g シリンジ | | |
| 有効成分 | ウパシカルセトナトリウム水和物 | | |
| 含量及び剤形 | ① 1シリンジ 1mL 中にウパシカルセトナトリウムとして 25 μ g を含有する注射剤 (プレフィルドシリンジ) ② 1シリンジ 1mL 中にウパシカルセトナトリウムとして 50 μ g を含有する注射剤 (プレフィルドシリンジ) ③ 1シリンジ 1mL 中にウパシカルセトナトリウムとして 100 μ g を含有する注射剤 (プレフィルドシリンジ) ④ 1シリンジ 1mL 中にウパシカルセトナトリウムとして 150 μ g を含有する注射剤 (プレフィルドシリンジ) ⑤ 1シリンジ 1mL 中にウパシカルセトナトリウムとして 200 μ g を含有する注射剤 (プレフィルドシリンジ) | | |

| | |
|--------|---|
| | <p>⑥ 1 シリンジ 1mL 中にウパシカルセトナトリウムとして 250 μg を含有する注射剤（プレフィルドシリンジ）</p> <p>⑦ 1 シリンジ 1mL 中にウパシカルセトナトリウムとして 300 μg を含有する注射剤（プレフィルドシリンジ）</p> |
| 用法及び用量 | 通常、成人には、ウパシカルセトナトリウムとして 1 回 25 μ g を開始用量とし、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。血清カルシウム濃度に応じて開始用量を 1 回 50 μ g とすることができる。以後は、患者の副甲状腺ホルモン（PTH）及び血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1 回 25～300 μ g の範囲内で適宜用量を調整する。 |
| 効能又は効果 | 血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症 |
| 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： | 令和 5 年 5 月 17 日 |
| 変更内容の概要： | <p>1. 一般使用成績調査の実施計画書及び実施要綱を改訂。（軽微変更）</p> <p>2. 「添付文書」の記載を「電子添文」に変更。（軽微変更）</p> |
| 変更理由： | <p>1. 一般使用成績調査の実施計画書及び実施要綱を改訂したため。</p> <p>2. 添付文書の名称変更に伴う記載整備のため。</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 | |
|-------------|---|
| 低カルシウム血症 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の薬理作用である副甲状腺ホルモン（PTH）分泌抑制作用を介し、血清カルシウム濃度が低下することが示されており、過度に血清カルシウム濃度が低下した場合、QT 延長、しびれ、筋痙攣、気分不良、不整脈、血圧低下及び痙攣等の症状が発現する可能性があるため。</p> <p>国内臨床試験（第Ⅱ相試験、第Ⅲ相長期投与試験、第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験）において、本剤による症候性の低カルシウム血症の発現は認められていないが、臨床検査値異常として補正カルシウム減少が、第Ⅱ相試験では 13.8%（8/58 例）、第Ⅲ相長期投与試験では 0.6%（1/157 名）に認められた。第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験では補正カルシウム減少は本剤群で 8.7%（9/103 例）に認められ、プラセボ群では認められなかった。なお、国内臨床試験において認められた補正カルシウム減少は、いずれも軽度であった。</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 <ul style="list-style-type: none"> 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における低カルシウム血症の発現状況及び関連するリスク因子を検討するため。</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> <p>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」、「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」、「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する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p> |
| QT 延長 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤のPTH分泌抑制作用を介した血清カルシウム濃度低下に伴い、心電図QT間隔の延長が生じ、重篤な不整脈が発現する可能性が考えられるため。</p> <p>国内臨床試験（第Ⅱ相試験、第Ⅲ相長期投与試験）において、心電図QT延長が、第Ⅱ相</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>試験では3.4% (2/58例)、第Ⅲ相長期投与試験では1.3% (2/157名) に認められた。国内臨床試験 (第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験) では、心電図QT延長はプラセボ群及び本剤群のいずれにおいても認められなかった。なお、国内臨床試験で認められた心電図QT延長は、いずれも軽度であった。</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 <ul style="list-style-type: none"> 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における QT 延長の発現状況及び関連するリスク因子を検討するため。</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> <p>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」、「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」、「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する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p> |

| 重要な潜在的リスク | |
|-----------|---|
| 骨代謝障害 | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤はPTH分泌を抑制し有効性を示すことから、過度のPTH低下による無形成骨症や急激なPTH低下による低カルシウム血症及び低リン酸血症を伴う飢餓骨症候群（hungry bone syndrome）が発現する可能性があるため。</p> <p>ラットを用いた26週間反復静脈内投与毒性試験において、1000mg/kg/日群の雌で大腿骨の骨梁の増加が認められているが、ヒトの臨床用量をはるかに上回る用量であった。</p> <p>国内臨床試験（第Ⅱ相試験、第Ⅲ相長期投与試験、第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験）では、無形成骨症や飢餓骨症候群等の骨代謝障害は認められなかった。しかしながら、類薬であるシナカルセト塩酸塩では、海外において、過度のPTHの低下による無形成骨症や急激なPTHの低下による低カルシウム血症及び低リン酸血症を伴う飢餓骨症候群が発現したとの報告がある。</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 <ul style="list-style-type: none"> 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における骨代謝障害の発現状況を確認するため。</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>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「15. その他の注意」に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</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（及び実行） | |
| 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】 重要な特定されたリスク：低カルシウム血症、QT延長 重要な潜在的リスク：骨代謝障害</p> <p>【目的】 血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者に対する本剤の製造販売後における低カルシウム血症の発現状況を把握し、低カルシウム血症発現に影響を与える要因について検討する。また、QT 延長及び骨代謝障害について情報収集する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：2022年1月20日～2025年1月31日 調査対象：血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者 目標症例数：安全性解析対象症例として700例 調査の方法：中央登録方式により実施する 観察期間：52週間</p> <p>【実施計画の根拠】 目標症例数の設定根拠：国内臨床試験で、維持血液透析下の二次性副甲状腺機能亢進症患者318例（第Ⅱ相試験58例、第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験103例、第Ⅲ相長期投与試験157例）において、症候性の低カルシウム血症は発現していないが、5.66%（18/318例）に補正カルシウム減少が認められている。 製造販売後の低カルシウム血症関連の副作用発現割合が国内臨床試験の補正カルシウム減少の副作用発現割合と同じ5.66%（90%CI 3.52～7.79）であると想定し、低カルシウム血症関連の副作用発現例数が25例～54例収集される700例を設定し、低カルシウム血症のリスク要因を可能な範囲で検討する。 なお、低カルシウム血症のリスク因子の検討にあたり、国内臨床試験の部分集団の比率を参考に、リスク因子による部分集団の症例数の比が1：4に偏ったとしても、相対リスク（低リスク集団に対する高リスク集団の発現割合の比）を2.5と仮定した場合、700例では有意水準0.1（両側）のカイ2乗検定で約80%以上の検出力を有する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な評価を行うため。 ・調査終了時（最終解析）：全症例の観察期間が終了し、データ固定した時点で最終解 |

| | |
|--|--|
| | <p>析を実施するため。</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】</p> <p>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"> ・調査実施計画の変更：安全性検討事項の見直しも含めて、本調査の計画内容の変更の要否について検討を行う。 ・医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の追加・変更：新たな安全性検討事項の有無も含め、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の追加・変更の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 |
| 該当なし |

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 か月後 | 終了 | 作成済み（2022 年4月提出） |
| 一般使用成績調査 | 目標症例数：安全 性解析対象症例と して700例 | 安全性定期報告 提出時 調査終了時（最終 解析） | 実施中 | 調査終了から1 年以内 |

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

| |
|------|
| 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か月後 | 終了 |