

リフヌア[®]錠45mg
に係る医薬品リスク管理計画書

MSD株式会社

リフヌア[®]錠 45mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	リフヌア [®] 錠45mg	有効成分	ゲーファピキサントクエン酸塩
製造販売業者	MSD 株式会社	薬効分類	87229
提出年月日		令和6年8月19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】
味覚異常	尿中の結晶性異物に起因する	なし
	腎障害	
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
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
なし

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	令和4年1月20日	薬効分類	87229
再審査期間	8年	承認番号	30400AMX00008000
国際誕生日	令和4年1月20日		
販売名	リフヌア [®] 錠 45 mg		
有効成分	ゲーファピキサントクエン酸塩		
含量及び剤形	含量：ゲーファピキサントとして45 mg 剤形：フィルムコーティング錠		
用法及び用量	通常、成人にはゲーファピキサントとして1回45 mg を1日2回経口投与する。		
効能又は効果	難治性の慢性咳嗽		
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6月21日

変更内容の概要：

1. 2 医薬品安全性監視計画の概要:
一般使用成績調査の登録期間の変更
2. 添付資料1「リフヌア®錠 45mg 一般使用成績調査 実施計画書」の改訂
3. 添付資料1「リフヌア®錠 45mg 一般使用成績調査 実施計画書」添付資料1) 実施要綱の改訂

変更理由：

1. 症例登録の状況に鑑みて一般使用成績調査の登録期間を延長するため
2. 症例登録の状況に鑑みて一般使用成績調査の登録期間を延長するため
3. 症例登録の状況に鑑みて一般使用成績調査の登録期間を延長するため、及び誤記修正

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	
味覚異常	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の製造販売承認時までに実施された国際共同第Ⅲ相試験（027試験）、海外第Ⅲ相試験（030試験）のゲーファピキサント45 mg 1日2回投与の併合データにおいて、味覚関連の副作用（味覚不全、味覚消失、味覚減退、味覚障害）が683例中431例（63.1%）に発現した。味覚関連の副作用の大多数は軽度又は中等度であったものの、投与を中止している症例も認められていることから、これらの副作用を含む味覚関連の事象を味覚異常として定義し、重要な特定されたリスクとして設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、味覚異常の発現状況を調査するために、一般使用成績調査を実施する。 【選択理由】 一般診療下における本剤の投与による味覚異常の発現状況に関する情報収集を行うため。
	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、電子添文の「11.2 その他の副作用」に記載して注意喚起する。 【選択理由】 味覚異常に関する情報を医療従事者に提供し、理解を促す。

重要な潜在的リスク	
尿中の結晶性異物に起因する腎障害	
	重要な潜在的リスクとした理由： 第I相及び第II相試験において腎結石症及び尿路結石は認められておらず、国際共同第III相試験（027試験）、海外第III相試験（030試験）の52週時の併合においても結晶尿、尿中結晶陽性及び尿中結晶の発現割合は低く、投与群間で同程度であった。また、これらの第III相試験で報告された尿路結石に関連する有害事象は、ゲーファピキサント45 mg 群：膀胱結石1例、尿路結石2例、腎結石症1例、ゲーファピキサント15 mg 群：尿路結石2例、腎結石症6例、プラセボ群：腎結石症2例、尿管結石症1例で用量依存性は認められず、本剤の臨床使用において安全性の懸念となり得る所見は示されていない。しかしながら、非臨床毒性試験において、尿中の結晶性異物に起因する腎臓組織の傷害性変化が認められていることから、重要な潜在的リスクとして設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、血尿、結晶尿及び尿路結石が示唆される事象の発現状況を調査するために、一般使用成績調査を実施する。 【選択理由】 一般診療下における本剤の投与による血尿、結晶尿及び尿路結石が示唆される事象の発現状況に関する情報収集を行うため。
	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、電子添文の「15.1 臨床使用に基づく情報」及び「15.2 非臨床試験に基づく情報」に記載して情報提供する。 【選択理由】 動物実験においてゲーファピキサントからなる尿中結晶及び泌尿器に病変がみられたこと及び臨床試験における尿路結石の有害事象に関する情報を医療従事者に提供し、理解を促す。

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： 自発報告、文献・学会情報、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	
	【安全性検討事項】 ・ 味覚異常 ・ 尿中の結晶性異物に起因する腎障害 【目的】 本調査は日常の診療下において、難治性の慢性咳嗽患者におけるリフヌア錠 45 mg（以下、本剤）投与時の安全性（特に、味覚異常及び尿中の結晶性異物に起因する腎障害に着目する）について検討する。 【実施計画】 実施期間：2022年11月1日～2026年4月30日（3.5年） 登録期間：2022年11月1日～<u>2025</u>年<u>4</u>月<u>30</u>日（<u>2.5</u>年） 目標症例数：250例 実施方法：プロスペクティブな中央登録方式により実施する。 観察期間：原則として、本剤投与開始日から6ヵ月以上観察する。6ヵ月を経過した最初の診察日を最終観察日とし、本剤投与開始日から最終観察日までを観察する。 【実施計画の根拠】 本剤の製造販売承認時までに実施された国際共同第Ⅲ相試験（027試験）、海外第Ⅲ相試験（030試験）、国内長期安全性試験（038試験）及び国内第Ⅱ相試験（033試験）の併合解析において、血尿、結晶尿及び尿路結石の副作用発現割合は1.2%であった。本調査における血尿、結晶尿及び尿路結石が示唆される事象の副作用発現割合を1.2%と仮定すると、250例を収集した場合、約95%の信頼度で少なくとも1例の当該副作用を検出することが可能である。 また、併合解析において、味覚関連の副作用発現割合（味覚不全、味覚消失、味覚減退、味覚障害）は64.6%であった。本調査における味覚関連の副作用発現割合を64.6%と仮定すると、250例を収集した場合、約160例程度の当該副作用を検出することが可能である。さらに、併合解析において味覚関連の副作用により本剤の中止に至った症例は13.9%であったことから、本調査でも同程度の中止割合と仮定すると、約35例程度の当

	該副作用による中止例の収集が想定される。本調査での予定症例数を250例と設定することで、中止例や継続例等の様々なパターンの検討が可能となる。 以上より、調査予定症例数として250例と設定した。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・安全性定期報告時に安全性情報について包括的な検討を行う。 【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、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。
--	---

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： 電子添文による情報提供
追加のリスク最小化活動
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				
自発報告、文献・学会情報、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				
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	終了	作成済み (2022年12 月提出)
一般使用成績調査	250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
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	終了