

フェインジェクト静注 500mg に係る 医薬品リスク管理計画書

ゼリア新薬工業株式会社

フェインジェクト静注 500mg に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	フェインジェクト静注500mg	有効成分	カルボキシマルトース第二鉄
製造販売業者	ゼリア新薬工業株式会社	薬効分類	873222
提出年月		令和 8 年 7 月 27 日	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
過敏症	3	鉄過剰症	4	妊婦での使用経験	6
低リン血症	3	肝機能障害の悪化	5	体重25kg 以上35kg 未満の患者での使用経験	7
1.2. 有効性に関する検討事項					
なし	9頁				

↓ 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	頁
通常の医薬品安全性監視活動	10
追加の医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査	10
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
なし	12

↓ 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	頁
通常のリスク最小化活動	13
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材(過量投与防止についての適正使用のお知らせ)の作成と提供	13

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：ゼリア新薬工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	2019 年 03 月 26 日	薬効分類	873222
再審査期間	8 年間	承認番号	23100AMX00290000
国際誕生日	2007 年 06 月 18 日		
販売名	フェインジェクト静注 500 mg		
有効成分	カルボキシマルトース第二鉄		
含量及び剤形	1 バイアル (10mL) 中にカルボキシマルトース第二鉄を鉄として 500 mg 含有する注射剤		
用法及び用量	通常、成人に鉄として 1 回あたり 500 mg を週 1 回、緩徐に静注又は点滴静注する。総投与量は、患者の血中ヘモグロビン値及び体重に応じるが、上限は鉄として 1,500 mg とする。		
効能又は効果	鉄欠乏性貧血		
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3年9月3日
変更内容の概要： 1) 「1.1. 安全性検討事項」の低リン血症を「重要な潜在的リスク」から「重要な特定されたリスク」に変更 2) 様式（別紙様式1）変更による記載整備 3) 用語の記載整備（「添付文書」を「電子添文」へ変更） 4) 1)の変更に伴う、一般使用成績調査実施計画書及び実施要綱の記載内容の改訂
変更理由： 1) 市販後において症例が報告されたため 2) 通知に基づく J-RMP の様式（別紙様式1）の変更 3) 電子添文に関する改正法及び記載要領に対応 4) 安全性検討事項（低リン血症）のリスク変更への対応（添付資料）

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	
過敏症	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内第Ⅲ相臨床試験（158例）において、蕁麻疹（4例）、薬疹（1例）、湿疹（1例）、発疹（1例）の過敏症の副作用が認められている。 また、海外臨床試験（7,268例）では重篤な過敏症の副作用として2例、海外市販後で重篤な過敏症の副作用として774例/2,179,768例年（国際誕生日から2015年1月迄、頻度として10万人年あたりに35.51例）、具体的な副作用名として、ショック、アナフィラキシー等が報告されている。 以上より、国内臨床試験において、非重篤ではあるが、過敏症の副作用が認められていることに加え、海外では重篤な過敏症による副作用の報告があることから「重要な特定されたリスク」とした。
	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、一般使用成績調査を実施する。 【選択理由】 一般使用成績調査にて、製造販売後の使用実態下における過敏症関連の発現頻度及び発現に影響する因子等を把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動 電子添文の「禁忌」に「本剤に対し過敏症の既往歴のある患者」を設定するとともに「重大な副作用」欄において注意喚起を行う。 【選択理由】 医療従事者に対して、過敏症の発現に関する情報提供を行い、本剤の適正使用についての理解を促すため。
低リン血症	
	重要な特定されたリスクとした理由： <u>静注鉄剤の投与が、線維芽細胞増殖因子23（FGF23）を増加させ、これにより、腎尿細管リン再吸収と腸管リン吸収の抑制により一過性の血中リン濃度低下を起こす可能性がある¹⁻³⁾。</u> 国内臨床試験において、「血中リン減少」は本剤群の45/182例（24.7%）で発現

	<u>し、そのすべてが本剤と因果関係ありと判断された。なお、本剤投与後、多くの症例で血中リンが低下したものの、何らかの臨床症状を認めた症例や、本剤の休薬以外の対応が必要な症例はなかった。</u> <u>市販後において、本剤の投与による低リン血症から骨軟化症に至り、リンの補充などの治療を要した症例が集積された。</u> <u>以上より「低リン血症」を「重要な特定されたリスク」に設定した。</u>
	<u>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由</u> <u>【内容】</u> ・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、一般使用成績調査を実施する。 <u>【選択理由】</u> <u>一般使用成績調査にて、製造販売後の使用実態下における低リン血症の発現頻度及び血清リンの推移等を把握するため。</u>
	<u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</u> <u>【内容】</u> ・通常のリスク最小化活動 <u>電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「その他の副作用」及び「過量投与」に記載して、注意喚起を行う。</u> <u>【選択理由】</u> <u>医療従事者に対して、本剤投与後の低リン血症のリスクに関する情報提供を行い、本剤の適正使用についての理解を促すため。</u>

重要な潜在的リスク	
鉄過剰症	
	重要な潜在的リスクとした理由： 鉄は主に肝臓に貯蔵され、ほとんど体外に排泄されないことから、静注鉄剤では、過剰投与には注意する必要がある。 国内第Ⅲ相臨床試験（158例）では鉄過剰症に関連する副作用は認められていない。また海外臨床試験（7,268例）でも鉄過剰症に関する重篤な副作用の報告はないが、海外市販後の鉄過剰症関連の重篤な副作用で9例/2,179,768例年（国際誕生日から2015年1月迄、頻度として10万人年あたりに0.41例）が認められている。 また国内では、他の静注鉄剤において、鉄過剰症及び二次性のヘモクロマトーシスの発現について注意喚起されており⁴⁾、静注鉄剤の適正使用についても注意喚起がなされている⁵⁾。 以上より、国内臨床試験において、鉄過剰症関連の副作用の発現は認められて

	いないが、静注鉄剤では、過剰投与による鉄過剰症のリスクが考えられることから「重要な潜在的リスク」とした。
	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、一般使用成績調査を実施する。 【選択理由】 一般使用成績調査にて、製造販売後の使用実態下における鉄過剰症の発現頻度、発現症例における本剤の投与状況及び鉄関連検査値（血清フェリチン値等）により、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】 ・通常のリスク最小化活動 電子添文の「禁忌」、「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する注意」及び「過量投与」にて注意喚起を行う。 ・追加のリスク最小化活動 医療従事者向けの資材の作成及び提供を行う。 【選択理由】 医療従事者に対して、電子添文には記載のない情報（鉄過剰症の説明、ヘモグロビン値・フェリチン値の推移）の提供により、適正使用を推進するため。
肝機能障害の悪化	
	重要な潜在的リスクとした理由： 国内臨床試験において、重篤な肝疾患のある患者のほか、ASTもしくはALTが正常値上限×1.25以上の患者も除外されており、肝機能障害患者に対する本剤の安全性は検討されていない。 また鉄は主に肝臓に貯蔵され、肝機能障害患者では鉄過剰負荷により肝機能障害が悪化する可能性が懸念される。 以上を踏まえ、肝機能障害患者における肝機能障害の悪化が、本剤のベネフィット・リスクに影響を及ぼす可能性を考慮し、「重要な潜在的リスク」とした。
	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、一般使用成績調査を実施する。 【選択理由】 一般使用成績調査にて、製造販売後の使用実態下における肝機能障害患者への本剤の投与状況及び肝機能障害の悪化の発現頻度を把握するため。

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動 <u>電子添文</u>の「特定の背景を有する患者に関する注意」の「肝機能障害患者」にて、注意喚起を行う。 【選択理由】 医療従事者に対して、肝機能障害患者における肝機能障害悪化のリスクに関する情報提供を行い、本剤の適正使用についての理解を促すため。
--	---

重要な不足情報	
妊婦での使用経験	
	重要な不足情報とした理由： 国内臨床試験において、妊婦への使用例はなく、妊婦に対する本剤の安全性は検討されていない。 ただし、2017年7月から2018年6月までの1年間の医療情報データ（出典：株式会社JMDC）から算出した妊婦（「傷病名：妊婦」より抽出したデータで、鉄欠乏性貧血以外の患者を含む）の実患者数は3,701人（推定実患者数101,429人）の中で、静注鉄剤が投与された実患者数は141人（推定実患者数3,856人）であり、妊婦に対し、既存の静注鉄剤が一定の頻度で投与されているものと推測され、本剤の製造販売後にも使用される可能性がある。 以上を踏まえて、妊婦へ使用した場合の胎児への影響を含めた本剤の安全性に関する情報を収集し、本剤のベネフィット・リスクへの影響を検討することが重要と判断し「重要な不足情報」とした。
	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、一般使用成績調査を実施する。 【選択理由】 一般使用成績調査にて、製造販売後の使用実態下における妊婦への使用状況及び妊婦及び出生児への影響を可能な限り把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動 <u>電子添文</u>の「特定の背景を有する患者に関する注意」の「妊婦」にて、注意喚起を行う。 【選択理由】

	医療従事者に対して、妊婦に投与する上でのリスクに関する情報提供し、本剤の適正な使用に関する理解を促すため。
体重 25 kg 以上 35 kg 未満の患者での使用経験	
	重要な不足情報とした理由： 欧州の承認用法・用量では、総投与鉄量として1,000 mg の投与が可能な患者を体重 35 kg 以上と設定しており、国内臨床試験においても、体重 35 kg 未満の患者は本剤 1,000 mg を投与すると過剰投与になる可能性があると考えられたことから除外された。欧州における本剤の用法・用量において複数の海外臨床試験の事後解析により、本剤の点滴静脈注射での 1 回あたりの用量が「体重 1 kg あたり鉄として 20 mg」が妥当と判断された。本剤は鉄として 500 mg 含有する製剤であり、1 回あたり 500 mg が投与可能な体重の下限は 25 kg となる。欧州での承認用法・用量等を踏まえ、「体重 25 kg 以上 35 kg 未満の患者」の国内の用法・用量が「500 mg を 1 回投与」と設定された。これらの患者に対する本剤の安全性は国内では検討されていないため、製造販売後に投与された場合の安全性について情報収集することが重要である。 以上を踏まえて、「体重 25 kg 以上 35 kg 未満の患者での使用経験」が、本剤のベネフィット・リスクへの影響を検討する上で重要と判断し「重要な不足情報」とした。
	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、一般使用成績調査を実施する。 【選択理由】 一般使用成績調査にて、製造販売後の使用実態下における体重 25 kg 以上 35 kg 未満の患者への使用状況、当該患者における本剤の投与状況及び本剤の安全性・有効性に関する情報を可能な限り把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動 <u>電子添文</u>の「用法及び用量」及び「用法及び用量に関連する注意」を徹底させる。 【選択理由】 医療従事者に対して、体重 25kg 以上 35 kg 未満の患者に対する本剤の適正な使用に関する理解を促すため。

引用資料：

- 1) Farrow EG, Yu X, Summers LJ, Davis SI, et al.: Iron deficiency drives an autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) phenotype in fibroblast growth factor-23 (Fgf23) knock-in mice. Proc Natl Acad Sci USA. :2011;108(46):E1146-1155.
- 2) Zoller H, Schaefer B, Glodny B. Iron-induced hypophosphatemia: an emerging complication. Curr Opin Nephrol Hypertens. :2017 Jul; 26(4):266-275.
- 3) 福本誠二:リン調節ホルモン，線維芽細胞増殖因子 23（FGF23）の作用と作用異常，日内会誌 :2011; 100 :3649-3654
- 4) フェジン®静注 40mg 適正使用のお願い（2013 年 1 月）
- 5) 注射用鉄剤の適正使用について（平成 31 年 1 月 11 日付け事務連絡）

1.2. 有効性に関する検討事項

該当せず

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 of 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	
一般使用成績調査	
	【安全性検討事項】 過敏症、鉄過剰症、肝機能障害 of 悪化、低リン血症、妊婦での使用経験、体重 25kg 以上 35 kg 未満 of 患者での使用経験 【目的】 鉄欠乏性貧血患者を対象に、本剤 of 使用実態下における安全性及び有効性を検討する。 【調査計画案】 調査方式：中央登録方式 対象患者：鉄欠乏性貧血患者 目標症例数（登録症例）：1,000 例（肝機能障害患者、35kg 未満 of 患者、妊婦：各 10 例以上） 設定根拠：国内臨床試験で使用経験がない特定 of 背景を有する患者群である「肝機能障害患者」、「体重 35 kg 未満 of 患者」及び「妊娠患者」における副作用 of 発生傾向が、国内臨床試験で検討された患者群と同程度かを確認するため、国内臨床試験時 of 副作用 of 発現割合である 42.9%（78／182 例） of 確率で発現する副作用を 95% 以上 of 確率で 1 例 of 検出に必要な症例数は 5.3 人であることから、脱落症例 of 可能性も考慮し、目標症例数を 10 例以上と設定した。また、これら of 特定な背景を有する患者群を 10 例以上収集するために、国内での類薬 of 使用実態（これら of 患者群への使用は 1% 程度）を参考に本調査 of 全体 of 目標症例数を 1,000 例と設定した。 なお、症例 of 収集状況に応じて医薬品医療機器総合機構（PMDA）と相談することとする。 調査期間：2021 年 9 月～2025 年 3 月（登録期間：2021 年 9 月～2024 年 12 月） 観察期間：12 週間 主な調査項目： ・ 患者背景（性別、年齢、体重、本剤 of 使用理由、合併症、妊娠 of 有無等） ・ 投与開始時 of 肝機能、腎機能 ・ 本剤 of 投与状況（1 回投与量、投与方法（静注/点滴静注）、投与回数等）

	・ 併用薬剤及び併用療法の状況（併用の有無、薬剤名、療法名、目的等） ・ 有害事象（血清リン低下関連、鉄過剰関連、過敏症関連、その他：発現日、重篤性、処置、転帰、本剤との因果関係） ・ 臨床検査（ヘモグロビン、血清フェリチン、ALT、AST、血清リン等） ・ 有効性（ヘモグロビン変化量、医師による総合評価） 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・ 安全性定期報告時及び再審査申請時：安全性について包括的な検討を行うため。 【当該医薬品安全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】 ・ 安全性検討事項について好発時期やリスク要因が明確になった場合や、その他の副作用の発現割合やリスク要因が明確になった場合、<u>電子添文</u>の改訂要否を検討する。 ・ 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： <u>電子添文</u> 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（過量投与防止についての適正使用のお知らせ）の作成と提供	
	【安全性検討事項】 鉄過剰症 【目的】 医療従事者に対して、<u>電子添文</u>には記載のない情報（鉄過剰症の説明、ヘモグロビン値・フェリチン値の推移）の提供により、適正使用を推進するため。 【具体的な方法】 ・納入時に MR が医療従事者に対して提供、説明する。 ・企業ホームページに掲載する。 【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】 安全性定期報告提出時に副作用等の集積状況を確認し、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、又は新たな安全性検討事項や現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。 【実施状況及び得られた結果の評価、又は総合機構への報告を行う節目となる予定の時期及び根拠】 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、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価。				
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	該当せず	販売開始から6ヵ月	終了	作成済（2021年4月提出）
一般使用成績調査	1,000例（登録症例数として）	安全性定期報告時 調査終了時	実施中	調査終了時

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

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
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
医療従事者向け資材の作成と提供	安全性定期報告時	実施中
市販直後調査	販売開始から6ヵ月後	終了