

モノヴァー静注 500 mg、モノヴァー静注 1000 mg
に係る医薬品リスク管理計画書

日本新薬株式会社

モノヴァー静注 500 mg、モノヴァー静注 1000 mgに係る

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	モノヴァー静注500mg モノヴァー静注1000mg	有効成分	デルイソマルトース第二鉄
製造販売業者	日本新薬株式会社	薬効分類	873222
提出年月日		2023年11月16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】
過敏症	鉄過剰症	妊婦での使用経験
	肝機能障害の悪化	
	低リン血症	
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
医療従事者向け資材の作成と提供「モノヴァー®静注500mg、モノヴァー®静注1000mg 過量投与防止についての適正使用のお知らせ」

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 : 日本新薬株式会社

品 目 の 概 要			
承認年月日	2022 年 3 月 28 日	薬 効 分 類	873222
再 審 査 期 間	8 年 (2030 年 3 月 27 日まで)	承認番号	①30400AMX00183000 ②30400AMX00184000
国際誕生日	2009 年 12 月 31 日		
販 売 名	①モノヴァー静注 500 mg ②モノヴァー静注 1000 mg		
有 効 成 分	デルイソマルトース第二鉄		
含量及び剤形	①モノヴァー静注 500 mg : 1 バイアル (5 mL) 中、デルイソマルトース第二鉄を鉄として 500 mg 含有する水性注射液 ②モノヴァー静注 1000 mg : 1 バイアル (10 mL) 中、デルイソマルトース第二鉄を鉄として 1000 mg 含有する水性注射液		
用法及び用量	通常、体重 50 kg 以上の成人には、鉄として 1 回あたり 1000 mg を上限として週 1 回点滴静注、又は鉄として 1 回あたり 500 mg を上限として最大週 2 回緩徐に静注する。 通常、体重 50 kg 未満の成人には、鉄として 1 回あたり 20 mg/kg を上限として週 1 回点滴静注、又は鉄として 1 回あたり 500 mg を上限として最大週 2 回緩徐に静注する。 なお、治療終了時までの総投与鉄量は、患者のヘモグロビン濃度及び体重に応じるが、鉄として 2000 mg (体重 50 kg 未満の成人は 1000 mg) を上限とする。		
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：2023 年 7 月 21 日
変更内容の概要： 「2 項 医薬品安全性監視計画の概要」及び「4 項 リスク最小化計画の概要」の市販直後調査による情報提供に関する記載を削除（軽微な変更） 「5.1 項 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.3 項 リスク最小化計画の一覧」の市販直後調査の実施状況及び報告書の作成予定日を変更（軽微な変更） 「5.1 項 医薬品安全性監視計画の一覧」の一般使用成績調査の実施状況を変更（軽微な変更） - 医療従事者向け資材「モノヴァー®静注 500 mg、モノヴァー®静注 1000 mg 過量投与防止についての適正使用のお知らせ」の変更（軽微な変更）（添付資料）
変更理由： 2. 市販直後調査を終了したため - 一般使用成績調査を開始したため - 医療従事者向け資材（添付資料）を改訂したため

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	
過敏症	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内第Ⅲ相試験（298例）において、非重篤ではあるが、蕁麻疹22例、発疹7例、紅斑4例、湿疹4例、そう痒症3例、顔面浮腫2例、アナフィラキシー様反応2例、呼吸困難2例などの副作用が認められている。 海外における市販後の累積推定投与数は4,150,647患者/年、臨床試験の累積曝露数は4197例であった。これまで海外で報告された4013件の安全性報告において、過敏症に該当する重篤な副作用には、アナフィラキシー様反応293件、潮紅198件、紅斑143件、過敏症121件などがある。 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 1. 一般使用成績調査 【選択理由】 製造販売後の使用実態下における過敏症に関連する副作用の発現状況の把握及び発現に影響するリスク因子を検討するため、一般使用成績調査を実施する。
	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「2.禁忌」及び「11.1 重大な副作用」の項に記載して情報提供及び注意喚起する。 【選択理由】 過敏症に関連した事象の発現状況に関し、医療従事者に対して情報提供し、本剤の適正使用を徹底し安全性の確保を図るため。

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相試験（298例）では、鉄過剰症に関連する重篤な副作用は認められなかった。非重篤な副作用として血清フェリチン増加13例、高フェリチン血症5例が一過性に認められた。 海外における市販後の累積推定投与数は4,150,647患者/年、臨床試験の累積曝露数は4197例であった。これまで海外で報告された4013件の安全性報告において、鉄過剰症に関する重篤な副作用には、血清フェリチン増加3件が認められた。 また国内で承認を有する他の静注鉄剤において、鉄過剰症の発現について注意喚起されており^{1,2)}、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³⁾。 以上を踏まえ、静注鉄剤が適正使用されない場合には鉄過剰症を発現する可能性は否定できないため、重要な潜在的リスクと設定した。
	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 1. 一般使用成績調査 【選択理由】 製造販売後の使用実態下における鉄過剰症に関連する副作用の発現状況を把握するため、一般使用成績調査を実施する。
	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「13.過量投与」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成及び提供を行う。 【選択理由】 鉄過剰症のリスクに関する情報を医療従事者に対して確実に提供し、本剤の適正使用を徹底し、安全性の確保を図るため。

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、非代償性肝硬変又は活動性の肝炎を有する患者（アラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが基準値上限の3倍超）は、治験対象から除外されていることから、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。

しかし、一般的に鉄は主に肝臓に貯蔵され、肝機能障害患者では鉄剤の過剰投与を受けると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

1. 一般使用成績調査

【選択理由】

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悪化の発現状況を把握するため、一般使用成績調査を実施する。

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「9.3 肝機能障害患者」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

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を医療従事者に対して確実に提供し、本剤の適正使用を徹底し、安全性の確保を図るため。

低リン血症

重要な潜在的リスクとした理由：

国内で承認を有する静注鉄剤（含糖酸化鉄及びカルボキシマルトース第二鉄）では、血中の線維芽細胞増殖因子 23（iFGF23）の増加が報告されており、iFGF23 増加は腎近位尿細管でのリン再吸収と腸管リン吸収を阻害し血清リン濃度を低下させることから、低リン血症をもたらす可能性がある⁴⁻⁶⁾。一方、本剤投与では、海外臨床試験においてカルボキシマルトース第二鉄と同程度の血中 iFGF23 増加や持続的な血清リン濃度低下は認められていない⁴⁾。

国内第 III 相試験（NS32-P3-01 試験）における血清リン濃度減少に関連する有害事象（低リン酸血症及び血中リン減少）の発現割合は、本剤群 7.2%（17/237 例）、含糖酸化鉄群 80.7%（96/119 例）であり、本剤群で発現した有害事象はいずれも一過性かつ非重篤、軽度で無処置により軽快又は回復した。

また、本剤とカルボキシマルトース第二鉄による低リン血症の発現割合を直接比較した 2 つの海外臨床試験では、血清リン濃度が 2.0 mg/dL 未満となった被験者の割合は本剤群で 7.9%及び 8.1%、カルボキシマルトース第二鉄群で 75.0%及び 73.7%と本剤群で有意に低く、2 試験統合解析による重度の低リン血症（血清リン濃度 $\leq$ 1 mg/dL）の発現割合は、本剤群 0%、カルボキシマルトース第二鉄群 11.3%であった⁴⁾。

以上を踏まえ、本剤による重篤又は持続的な低リン血症発現の可能性は低いと考えられるが、本剤投与で血清リン濃度減少に関連する有害事象が認められていること、他の静注鉄剤において、長期使用により低リン血症から骨軟化症に至ることが注意喚起されていることから、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

【選択理由】

製造販売後の使用実態下における本剤の投与による低リン血症の発現を把握し、必要な安全対策を行うため。

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」、「12 臨床検査結果に及ぼす影響」及び「13 過量投与」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

低リン血症のリスクに関する情報を医療従事者に対して確実に提供し、本剤の適正使用を徹底し、安全性の確保を図るため。

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： 妊婦を対象とした国内臨床試験は実施していないが、国内第Ⅲ相試験で21例の褥婦への投与実績がある。また、海外では妊娠中期及び後期の妊婦への投与実績があり、有害事象として過敏症反応の発現とともに胎児の徐脈が観察されている。 製造販売後の使用実態下では、妊婦への使用が想定されることから、妊婦及び胎児への影響を含めた本剤投与時の安全性を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 1. 一般使用成績調査 【選択理由】 製造販売後の使用実態下における妊婦への使用状況、安全性、妊婦及び胎児への影響等を把握し、必要な安全対策を行うため。 また、妊婦での使用経験がないことから、製造販売後の使用実態下における妊婦での安全性を検討するため一般使用成績調査を実施する。
	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「9.5 妊婦」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者に対し情報提供を行い、妊婦への適正使用ならびに妊婦及び胎児への影響に関する理解を促すため。

引用資料：

- 1) フェジン®静注40mg 適正使用のお願い（2019年2月）
- 2) フェインジェクト®静注500mg 過量投与防止についての適正使用のお知らせ（2021年6月）
- 3) 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）
- 4) Wolf M, et al. Effects of iron isomaltoside vs ferric carboxymaltose on hypophosphatemia in iron-deficiency anemia: two randomized clinical trials. JAMA. 2020;323:432-43.
- 5) Shimizu Y, et al. Hypophosphatemia induced by intravenous administration of saccharated ferric oxide another form of FGF23-related hypophosphatemia. Bone. 2009;45:814-6.
- 6) Sato K, et al. Saccharated ferric oxide-induced osteomalacia in Japan: iron-induced osteopathy due to nephropathy. Endocrine J. 1998;45:431-9.

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： 自発報告、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・評価並びに当局への報告、安全性定期報告の提出。	
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】 過敏症、鉄過剰症、肝機能障害の悪化、妊婦における安全性 【目的】 鉄欠乏性貧血患者を対象とし、本剤の使用実態下における以下の事項について検討する。 ・過敏症に関連する副作用の発現に影響すると考えられる背景因子 ・肝機能障害を有する患者、妊婦、体重 40kg 未満の患者における安全性 ・過敏症、肝機能障害、鉄過剰症の発現状況 【実施計画】 調査期間：調査開始日から 6 年間（2023 年 9 月 1 日～2029 年 8 月 31 日） 症例登録期間：調査開始日から 5 年間（2023 年 9 月 1 日～2028 年 8 月 31 日） 目標症例数：安全性解析対象症例数として 504 例 調査対象：鉄欠乏性貧血に対して初めて本剤が投与された患者 観察期間：本剤投与開始から 12 週間 実施方法：中央登録方式 【実施計画の根拠】 ・観察期間：国内第Ⅲ相試験における観察期間を参考に、本剤投与開始から12週間を設定した。 ・目標症例数：過敏症発現のリスク因子の評価が可能な症例数及び肝機能障害を有する患者、妊婦、体重40kg未満の患者における安全性評価が可能な症例数から、以下のよう算出した。国内第Ⅲ相試験における過敏症に関連する副作用の発現割合は、13.4%（40例/298例）であった。過敏症の全体集団における真の発現割合を13.0%、比較を行う部分集団における事象発現に関する真の相対リスクを2.0、各集団の比を1：1と仮定し、相対リスク比の95%信頼、相対リスク比の95%信頼区間をシミュレーションから算出した結果、80%の検出力（信頼下限が1を上回る確率）を確保するのに必要な症例数は、1群252例、合計504例となった。 肝機能障害を有する患者、妊婦、体重40kg未満の患者における安全性に関しては、国内第Ⅲ相試験における副作用の発現割合、該当患者の症例数から算出した。製造販売後での副作用発現割合を国内第Ⅲ相試験〔43.6%（130例/298例）〕と同等と仮定した場

	合、95%以上の確率で副作用を1例検出するためには6例以上の症例が必要であることから、各患者の目標症例数を10例とした。国内第III相試験における肝機能障害を有する患者、体重40kg未満の患者の割合はいずれも2.0%（6例/298例）であり、製造販売後でも同等の患者に使用されると仮定した場合、各患者10例を収集するために必要な全体の症例数は500例となった。 以上より、過敏症発現のリスク因子の評価が可能かつ肝機能障害を有する患者、妊婦、体重40kg未満の患者における安全性評価が可能な症例数として、504例を設定した。 【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】 ・本剤投与による過敏症発現のリスク因子が明らかになった場合には、電子添文の改訂等、リスク最小化策の変更要否を検討する。 ・得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動実施の要否を検討する。
--	---

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の作成と提供「モノヴァー®静注 500mg、モノヴァー®静注 1000mg 過量投与防止についての適正使用のお知らせ」	
	【安全性検討事項】 鉄過剰症 【目的】 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。 【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】 収集された安全性情報の検討結果から、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：市販直後調査終了時、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・評価並びに当局への報告、安全性定期報告の提出。				
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 ヶ月後	終了	作成済み (提出：2023 年 11 月 1 日)
一般使用成績調査	安全性解析対象症例数として 504 例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	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

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	市販直後調査終了時 安全性定期報告時	実施中
市販直後調査による情報提供	販売開始から 6 ヶ月後	終了