

デファイテリオ静注 200 mg に係る  
医薬品リスク管理計画書

日本新薬株式会社

# デファイテリオ静注 200mg に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	デファイテリオ静注 200 mg	有効成分	デフィプロチドナトリウム
製造販売業者	日本新薬株式会社	薬効分類	87391
提出年月日		2023年 11月 20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】
<a href="#">出血</a>	<a href="#">該当なし</a>	<a href="#">抗凝固薬、抗血小板薬との併用時の安全性</a>
<a href="#">ショック、アナフィラキシー</a>		
<a href="#">低血圧</a>		
1.2. 有効性に関する検討事項		
<a href="#">該当なし</a>		

## ↓ 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
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>
追加の医薬品安全性監視活動
<a href="#">一般使用成績調査</a>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<a href="#">該当なし</a>

## ↓ 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
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>
追加のリスク最小化活動
<a href="#">医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供</a>

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

(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	2019年6月18日	薬効分類	87391
再審査期間	2019年6月18日 ～ 2029年6月17日	承認番号	30100AMX00006000
国際誕生日	2013年10月18日		
販売名	デファイテリオ静注 200 mg		
有効成分	デフィブロチドナトリウム		
含量及び剤型	1バイアル (2.5 mL) 中にデフィブロチドナトリウムを 200 mg 含有する水性注射液		
用法及び用量	通常、デフィブロチドナトリウムとして1回 6.25 mg/kg を1日4回、2時間かけて静脈内投与する。		
効能又は効果	肝類洞閉塞症候群 (肝中心静脈閉塞症)		
承認条件	1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2) 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。		
備考			

変更の履歴

前回提出日： 2023 年 6 月 8 日

変更内容の概要：

1. 追加の医薬品安全性監視活動における一般使用成績調査の実施計画の項の症例登録予定期間を変更
2. 追加の医薬品安全性監視活動における一般使用成績調査の実施計画書及び実施要綱の改訂  
(添付資料)

変更理由：

1. ～ 2. 令和 5 年 8 月 10 日付事務連絡に基づき、症例登録のみの運用を終了するにあたり、症例登録予定期間を変更したため。

## 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	
出血	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤は凝固・線溶系の各種因子に影響すると考えられていることから、出血リスクに影響する可能性がある。国内第Ⅱ相臨床試験（FMU-DF-002）において、出血関連の有害事象発現率は73.7%（14/19例）、このうち、死亡に至った事象は10.5%（2/19例）、重篤な事象は31.6%（6/19例）、投与中止に至った事象は21.1%（4/19例）であった。海外第Ⅲ相臨床試験（2005-01）では、出血関連の有害事象発現率は63.7%（65/102例）、このうち、死亡に至った事象は14.7%（15/102例）、重篤な事象は30.4%（31/102例）、投与中止に至った事象は20.6%（21/102例）であった。出血の発現に際して、適切な対処をしなければ重大な転帰をたどる可能性があることから、重要な特定されたリスクとして設定した。</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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・通常の医薬品安全性監視活動</li><li>・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。</li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤投与による重篤な出血性事象発現のリスク因子を検討するために、本剤の使用状況、患者背景及び当該事象の発現状況に関する情報の取得可能性を考慮し、一般使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「警告」、「禁忌」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li><li>・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配布を実施する。</li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>当該副作用の発現状況や、臨床試験段階における有害事象の発現状況及び処置内容を医療従事者に対し情報提供することで、適正使用に関する理解並びに早期に適切な処置の実施を促すため。</p>

ショック・アナフィラキシー	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内外の臨床試験において、ショック・アナフィラキシーは認められなかったが、海外の文献報告及び製造販売後においてそれぞれ1件及び4件のアナフィラキシーショックが報告されている。発現した場合は重大な転帰をたどる可能性があることから、重要な特定されたリスクとして設定した。</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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤によるアナフィラキシーは海外の文献報告及び製造販売後において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>・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配布を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>当該副作用の発現状況に関する情報を医療従事者に対して提供し、注意喚起を促すため。</p>
低血圧	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内第Ⅱ相臨床試験（FMU-DF-002）において、低血圧関連の有害事象発現率は15.8%（3/19例）、このうち投与中止に至った事象は5.3%（1/19例）で、死亡に至った事象及び重篤な事象は認めなかった。海外第Ⅲ相臨床試験（2005-01）では、低血圧関連の有害事象発現率は39.2%（40/102例）、このうち、重篤な事象は13.7%（14/102例）、投与中止に至った事象は2.9%（3/102例）で、死亡に至った事象は認めなかった。低血圧は重大なリスクに繋がる可能性があることから、重要な特定されたリスクとして設定した。なお、臨床試験では、平均動脈圧の維持に複数の昇圧剤を必要とする患者が除外されていた。</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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全監視活動</li> <li>・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。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤投与による低血圧発現のリスク因子を検討するために、本剤の使用状況、患者背景及び当該事象の発現状況に関する情報の取得可能性を考慮し、一般使用成績調査を実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>・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配布を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>当該副作用の発現状況に関する情報を医療従事者に対して提供し、注意喚起を促すため。</p>

<p>重要な潜在的リスク</p>
<p>該当なし</p>

重要な不足情報	
抗凝固薬、抗血小板薬との併用時の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>製造販売後の使用実態下ではこれらの薬剤との併用時に出血傾向が増大するおそれがある。しかし、国内外の臨床試験においてこれらの薬剤を使用している患者は除外されており、本剤とこれらの薬剤を併用した場合の安全性が確立されていないことから、重要な不足情報とした。</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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・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。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後において広く情報を収集し、また、出血リスクを増強する薬剤を併用している患者での副作用の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するために、一般使用成績調査において情報収集する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「併用注意」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>・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配布を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>当該患者での副作用発現状況や、臨床試験における有害事象の発現状況及び処置内容を医療従事者に対し情報提供することで、適正使用に関する理解並びに早期に適切な処置の実施を促すため。</p>

## 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 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
通常 <small>の</small> 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及び当局への報告、並びに安全性定期報告の提出	
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査	
<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 出血</li> <li>・ 低血圧</li> <li>・ 抗凝固薬、抗血小板薬との併用時の安全性</li> </ul> <p><b>【目的】</b></p> <p>使用実態下における本剤投与による重篤な出血性事象発現及び低血圧発現に影響を与えると考えられる背景因子を検討する。</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <p>調査予定期間：調査開始日から 6 年間</p> <p>症例登録予定期間：<u>販売開始日から 2023 年 6 月 30 日までに本剤を投与された症例について症例登録を行う。</u></p> <p>目標症例数：安全性解析対象症例数として 918 例</p> <p>調査対象：本剤が投与された全ての患者</p> <p>観察期間：本剤投与開始から 15 週間</p> <p>実施方法：全例調査方式</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 観察期間：国内第 II 相臨床試験（FMU-DF-002 試験）及び海外第 III 相臨床試験（2005-01 試験）における重篤な出血性事象の発現までの日数は、それぞれ中央値 11 日（範囲：2～53 日）、中央値 5 日（範囲：3～30 日）であった。また、2005-01 試験における低血圧（副作用）発現までの日数は中央値 2 日（範囲：1～22 日）であった。</li> <li>さらに、FMU-DF-002 試験、2005-01 試験及び海外第 III 相臨床試験（2006-05 試験）における主要評価項目は、造血幹細胞移植日、化学療法開始日又は放射線照射開始日から 100 日後における生存率であった。これらのことから、出血及び低血圧の検討、並びに有効性の検討のための観察期間として、本剤投与開始から 15 週間を設定した。</li> <li>・ 目標症例数：重篤な出血性事象の発現及び低血圧の発現に関連するリスク因子の評価が可能な症例数として 918 例を設定した。</li> </ul> <p>使用実態下において重篤な出血性事象発現及び低血圧発現のリスク因子を探索できる症例数を以下のように算出した；</p>	

重篤な出血性事象（副作用）の発現割合は、海外 2005-01 試験で 19.6%（20/102 例、95%信頼区間：12.4%～28.6%）、国内 FMU-DF-002 試験で 31.6%（6/19 例、95%信頼区間：12.6%～56.6%）であった。一方、低血圧（副作用）の発現割合は、2005-01 試験で 6.9%（7/102 例、95%信頼区間：2.8%～13.6%）であり、FMU-DF-002 試験では低血圧（副作用）は認められなかった。重篤な出血性事象及び低血圧の全体集団における真の発現割合をそれぞれ 20.0%及び 7.0%、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、重篤な出血性事象について 1 群 139 例、合計 278 例、低血圧については 1 群 459 例、合計 918 例となった。以上より、重篤な出血性事象の発現に関連するリスク因子、低血圧の発現に関連するリスク因子のいずれも評価可能な 918 例を安全性解析対象症例数に設定した。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

安全性定期報告時、報告書作成時、再審査申請時：安全性情報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】**

- ・ 本剤投与による出血性事象又は低血圧発現のリスク因子が明らかになった場合には、使用上の注意改訂等、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の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、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	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・出血</li> <li>・ショック・アナフィラキシー</li> <li>・低血圧</li> <li>・抗凝固薬、抗血小板薬との併用時の安全性</li> </ul> <p><b>【目的】</b></p> <p>出血、ショック・アナフィラキシー及び低血圧の発現状況や抗凝固薬、抗血小板薬との併用時の安全性に関する情報、並びにこれらの早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。</p> <p><b>【具体的内容】</b></p> <p>納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。</p> <p><b>【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】</b></p> <p>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。</p> <p><b>【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】</b></p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時</p>

## 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、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	該当なし	販売開始から 6ヵ月後	終了	作成済み 提出：2020年4月2日
一般使用成績調査	安全性解析対象症 例数として918例	<ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性定期報告時</li> <li>・報告書作成時</li> <li>・再審査申請時</li> </ul>	実施中	2026年1月

### 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、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	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	安全性定期報告時	実施中