

ロケルマ懸濁用散分包 5g、
ロケルマ懸濁用散分包 10g
に係る医薬品リスク管理計画書

アストラゼネカ株式会社

ロケルマ懸濁用散分包 5g、ロケルマ懸濁用散分包 10g に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ロケルマ懸濁用散分包 5g ロケルマ懸濁用散分包 10g	有効成分	ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム 水和物
製造販売業者	アストラゼネカ株式会社	薬効分類	87219
提出年月日		令和 5 年 3 月 30 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】
低カリウム血症	該当なし	該当なし
うっ血性心不全		
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
製造販売後データベース調査〔低カリウム血症〕
製造販売後データベース調査〔うっ血性心不全〕
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：アストラゼネカ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2020年3月25日	薬効分類	87219
再審査期間	8年	承認番号	1. 30200AMX00430000 2. 30200AMX00431000
国際誕生日	2018年3月22日		
販売名	1 ロケルマ懸濁用散分包 5g 2 ロケルマ懸濁用散分包 10g		
有効成分	ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物		
含量及び剤形	1 1包中にジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物として 5g 含有する懸濁用散剤 2 1包中にジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物として 10g 含有する懸濁用散剤		
用法及び用量	通常、成人には、開始用量として1回 10 g を水で懸濁して1日3回、2日間経口投与する。なお、血清カリウム値や患者の状態に応じて、最長3日間まで経口投与できる。以後は、1回 5 g を水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、血清カリウム値や患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は1日1回 15g までとする。 血液透析施行中の場合には、通常、1回 5 g を水で懸濁して非透析日に1日1回経口投与する。なお、最大透析間隔後の透析前の血清カリウム値や患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は1日1回 15 g までとする。		
効能又は効果	高カリウム血症		
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3年12月21日

変更内容の概要：

1. 「1.2 有効性に関する検討事項」「3 有効性に関する調査・試験の計画の概要」「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」から製造販売後臨床試験（DIALIZE-Outcomes）を削除した。
2. 「添付文書」を「電子化された添付文書」又は「電子添文」に変更した。（軽微変更）

変更理由：

1. 製造販売後臨床試験（DIALIZE-Outcomes）は、製造販売業者が自主的に実施する試験であり、医薬品リスク管理計画書に記載を要する追加の活動に該当しないため。
2. 記載整備のため。

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	
低カリウム血症	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の薬理学的作用は血中カリウム濃度を低下させることであり、過度の低下により低カリウム血症に至る可能性がある。 高カリウム血症患者を対象とした国際共同第 III 相試験では、補正期で 3 例（1.1%）で血清カリウム値（以下 S-K 値）が投与中に 3.5 mmol/L 未満となったが、3.0 mmol/L 未満となった患者はいなかった。維持期では本剤 10g QD 群 10 例（10.1%）、5g QD 群 6 例（6.1%）、プラセボ群 1 例（2.0%）で投与中に S-K 値が 3.5 mmol/L 未満となり、うち、本剤 10 g QD 群 2 例（2.0%）は 3.0 mmol/L 未満となったが、2.5 mmol/L 未満となった患者はいなかった。全体集団と日本人集団で投与中に低カリウム血症（S-K 値が 3.5 mmol/L 未満）を発現した患者の割合に大きな違いはみられなかった。日本人高カリウム血症患者を対象とした第 III 相長期試験では、補正期で S-K 値が投与中に 3.5 mmol/L 未満となった患者はいなかった。維持期で投与中に S-K 値が 3.5 mmol/L 未満となった症例は 29 例（19.3%）で、うち、5 例（3.3%）は 3.0 mmol/L 未満となったが、2.5 mmol/L 未満となった患者はいなかった。また、心室細動の重篤な有害事象が報告された 1 例で、事象発現時の S-K 値は 3.2 mmol/L であった。高カリウム血症を合併している血液透析患者を対象とした第 III 相試験では、透析前の S-K 値が 3.5 mmol/L 未満の患者は本剤群 5 例（5.2%）、プラセボ群 5 例（5.1%）、2.5 mmol/L 未満の患者は本剤群 2 例、プラセボ群 1 例であった。日本人集団では透析前の S-K 値が 3.5 mmol/L 未満の患者はいなかった。本剤の海外の臨床開発プログラムでは、被験者の 4.1%に低カリウム血症が発現したが、本剤の用量調整または投与中止により消失した。 低カリウム血症は、日常的なカリウムモニタリングと必要に応じた本剤の投与量の調整によって管理することができるが、心不整脈のリスクを増加させる可能性があり、心室細動等の致死性不整脈に至る恐れがあることから、重要な特定されたリスクに設定した。
	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 ・ 製造販売後データベース調査 【選択理由】 使用実態下における重篤な有害事象を伴う低カリウム血症の発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動又は追加のリスク最小化活動の要否を検討するため製造販売後調査を行う。本剤の処方及び重篤な有害事象を伴う低カリウム血症の発現を特定するための情報が取得可能なデータベースが存在することから、製造販売後データベース調査を実施する。
	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： ・ <u>電子化された添付文書（以下、「電子添文」）の「用法及び用量に関連する注意」「重要な基本的注意」「副作用」「過量投与」の項、及び患者向医薬品ガイドに記載して情報提供する。</u> 【選択理由】 本剤投与による低カリウム血症の発現及び発現時の注意事項を医療従事者に対し確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促進するため。

うっ血性心不全	
	重要な特定されたリスクとした理由： 臨床試験において、補正期では、心不全関連事象は認められなかった。維持期では、国際共同第Ⅲ相試験において、本剤 10g QD 群 2 例（2.0%）、5g QD 群 2 例（2.0%）、プラセボ群 0 例、国内第Ⅲ相長期試験において 10 例（6.7%）で心不全関連事象の発現が認められた。重篤例は、国際共同第Ⅲ相試験の本剤 5 g QD 群でうっ血性心不全 1 例、10 g QD 群で心不全 1 例、国内第Ⅲ相長期試験でうっ血性心不全 4 例、心不全 1 例及び急性心不全 1 例が認められ、うち、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された症例（副作用症例）は、国内第Ⅲ相長期試験で認められたうっ血性心不全 2 例（うち 1 例は本剤投与中止例）であるが、これら症例は、心不全の原因となり得る疾患（高血圧、CKD、大動脈弁狭窄等）を有していた。 本剤の臨床試験において浮腫発現が認められており、本剤投与により体液貯留が惹起される可能性があること、また、体液貯留によりうっ血性心不全の事象が発現する可能性があること、国際共同第Ⅲ相試験において本剤群のみ心不全関連事象が発現していること、国内第Ⅲ相長期試験で 2 例の副作用症例が発現していることから、重要な特定されたリスクに設定した。
	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 ・ 製造販売後データベース調査 【選択理由】 使用実態下における心不全による入院の発生状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動又は追加のリスク最小化活動の要否を検討するため製造販売後調査を行う。なお、実臨床においてうっ血性心不全が発現した場合に、必ずしもうっ血性心不全の診断名が付与されるとは限らないことから、うっ血性心不全のみに限定せず、重篤な心不全に該当する事象を適切に収集することが必要と考える。したがって、重篤な心不全として心不全による入院の発生について調査することとし、本剤の処方及び心不全による入院の発生を特定するための情報が取得可能なデータベースが存在することから、製造販売後データベース調査を実施する。
	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： ・ <u>電子添文</u>の「副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに記載して情報提供する。 【選択理由】 本剤投与によるうっ血性心不全の発現の可能性を医療従事者に対し確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促進するため。

重要な潜在的リスク
該当なし

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	
製造販売後データベース調査〔低カリウム血症〕	
	【安全性検討事項】 低カリウム血症 【目的】 本剤が処方された高カリウム血症患者と本剤が処方されていない高カリウム血症患者における重篤な有害事象を伴う低カリウム血症の発現頻度及び相対リスクを推定し、使用実態下における本剤使用と重篤な有害事象を伴う低カリウム血症の発現との関連を評価する。 【実施計画】 データベース：MID-NET 又は MDV（メディカルデータビジョン）データベース（実施に先立ち、実施可能性の検討を行う） 調査デザイン：コホートデザイン 対象集団：治療を要する高カリウム血症患者 曝露群：本剤が処方された高カリウム血症患者 対照群：本剤が処方されていない高カリウム血症患者 アウトカム定義に用いるデータ項目： 重篤な有害事象を伴う低カリウム血症：入院契機傷病名、臨床検査値等 （なお、アウトカム定義の詳細は複数のアウトカム定義による感度分析等を踏まえて検討する。） 【実施計画の根拠】 - 調査の方法： 本剤の処方及び重篤な有害事象を伴う低カリウム血症の発現を特定するための情報が取得可能なデータベースを用いて、本剤が処方されていない高カリウム血症患者を対照群として設定したコホートデザインの製造販売後データベース調査を実施する。 - 調査デザイン： 本剤使用と重篤な有害事象を伴う低カリウム血症の発現との関連を評価するため、本剤が処方されていない高カリウム血症患者を対照群として設定したコホートデザインを用いる。 - 想定症例数： 承認後の疫学相談を踏まえ検討する。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 集積されている症例数の報告時期、解析時期及び報告書の作成時期の詳細については、承認後の疫学相談を踏まえ検討する。

	【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】 結果に応じて、追加のリスク最小化活動又は追加の医薬品安全性監視活動の実施の要否を検討する。
製造販売後データベース調査〔うっ血性心不全〕	
	【安全性検討事項】 うっ血性心不全 【目的】 本剤が処方された高カリウム血症患者と本剤が処方されていない高カリウム血症患者における心不全による入院の発生パターンを推定する。 【実施計画】 データベース：MID-NET 又は MDV（メディカルデータビジョン）データベース（実施に先立ち、実施可能性の検討を行う） 調査デザイン：コホートデザイン 対象集団：治療を要する高カリウム血症患者 曝露群：本剤が処方された高カリウム血症患者 対照群：本剤が処方されていない高カリウム血症患者 アウトカム定義に用いるデータ項目： 心不全による入院：入院契機傷病名等 （なお、アウトカム定義の詳細は、承認後の疫学相談を踏まえ検討する。） 【実施計画の根拠】 - 調査の方法： 本剤の処方及び心不全による入院の発生を特定するための情報が取得可能なデータベースを用いて、本剤が処方されていない高カリウム血症患者を対照群として設定したコホートデザインの製造販売後データベース調査を実施する。 - 調査デザイン： 本剤使用と心不全による入院の発生パターンとの関連を評価するため、本剤が処方されていない高カリウム血症患者を対照群として設定したコホートデザインを用いる。 - 想定症例数： 承認後の疫学相談を踏まえ検討する。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 集積されている症例数の報告時期、解析時期及び報告書の作成時期の詳細については、承認後の疫学相談を踏まえ検討する。 【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】 結果に応じて、追加のリスク最小化活動又は追加の医薬品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

通常のリスク最小化活動				
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）				
追加のリスク最小化活動				
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 (2020年12月提出)
製造販売後データベース調査〔低カリウム血症〕	検討中	検討中	計画中	検討中
製造販売後データベース調査〔うっ血性心不全〕	検討中	検討中	計画中	検討中

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
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 ヶ月後	終了