

コレチメント[®]錠 9mg
に係る医薬品リスク管理計画書

フェリング・ファーマ株式会社

コレチメント®錠 9mgに係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	コレチメント®錠 9mg	有効成分	ブデソニド
製造販売業者	フェリング・ファーマ株式会社	薬効分類	872399
提出年月		令和5年8月8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】
<u>なし</u>	<u>糖質コルチコイド関連事象</u> <u>重篤な感染症</u>	<u>なし</u>
1.2. 有効性に関する検討事項		
<u>なし</u>		

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

↓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
<u>通常のリスク最小化活動</u>
追加のリスク最小化活動
<u>なし</u>

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：フェリング・ファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2023年6月26日	薬効分類	872399
再審査期間	4年	承認番号	30500AMX00130000
国際誕生日	2013年2月28日		
販売名	コレチメント®錠9mg		
有効成分	ブデソニド		
含量及び剤型	1錠中にブデソニド9mgを含有する錠剤		
用法及び用量	通常、成人にはブデソニドとして9mgを1日1回朝経口投与する。		
効能又は効果	活動期潰瘍性大腸炎（重症を除く）		
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	再審査期間中		

変更の履歴

前回提出日：

令和5年6月30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調査期間、登録期間の変更
2. 「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」 一般使用成績調査の実施状況、報告書の作成予定日の
変更
3. 一般使用成績調査実施計画書及び一般使用成績調査 調査票データ入力用 メモ用紙（登録票/調
査票）の追加（添付資料）

変更理由：

- 1,2. 一般使用成績調査の実施計画書を作成し、開始時期を明確にしたため
3. 一般使用成績調査実施計画書、登録票/調査票提出のため（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
該当なし

重要な潜在的リスク

糖質コルチコイド関連事象

重要な潜在的リスクとした理由：

1. 軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤 6mg 又は 9 mg を 1 日 1 回、又はメサラジン 1200mg を 1 日 3 回 (3600mg)、8 週間投与した国内第Ⅲ相試験 (000234 試験) において、糖質コルチコイド関連の臨床症状*として、本剤 9mg 投与群に不眠症 2.2% (2/92 例)、ざ瘡 1.1% (1/92 例) が認められ、いずれも軽度であった。メサラジン 3600mg を投与した対照群においては、不眠症 2.2% (2/91 例)、睡眠変化 2.2% (2/91 例)、ざ瘡 2.2% (2/91 例)、気分変化 1.1% (1/91 例) が認められ、いずれも軽度であった。糖質コルチコイド関連の臨床症状の発現割合において、本剤 9mg 投与群と対照薬群との間に明らかな差は認められなかった。

軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤 6mg、9 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、8 週間投与した海外第Ⅲ相試験 (CB-01-02/01 試験) において、糖質コルチコイド関連の臨床症状*として、本剤 9mg 投与群に不眠症 3.9% (5/127 例)、睡眠変化 3.1% (4/127 例)、気分変化 2.4% (3/127 例)、ざ瘡 1.6% (2/127 例)、皮膚線条 0.8% (1/127 例) が認められ、いずれも軽度～中等度であった。プラセボ対照群においては、不眠症 3.1% (4/129 例)、睡眠変化 3.9% (5/129 例)、気分変化 1.6% (2/129 例)、ざ瘡 2.3% (3/129 例)、皮膚線条 1.6% (2/129 例)、潮紅 0.8% (1/129 例)、体液貯留 1.6% (2/129 例) が認められ、いずれも軽度～中等度であった。糖質コルチコイド関連の臨床症状の発現割合において、本剤 9mg 投与群とプラセボ対照群との間に明らかな差は認められなかった。

軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤 6mg、9 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、8 週間投与した海外第Ⅲ相試験 (CB-01-02/02 試験) において、糖質コルチコイド関連の臨床症状*として、本剤 9mg 投与群に不眠症 2.3% (3/128 例)、睡眠変化 4.7% (6/128 例)、気分変化 3.9% (5/128 例)、ざ瘡 1.6% (2/128 例)、皮膚線条 0.8% (1/128 例)、満月様顔貌 1.6% (2/128 例) が認められ、いずれも軽度～中等度であった。プラセボ対照群においては、不眠症 4.7% (6/129 例)、睡眠変化 4.7% (6/129 例)、気分変化 9.3% (12/129 例)、ざ瘡 3.1% (4/129 例)、皮膚線条 0.8% (1/129 例)、満月様顔貌 3.9% (5/129 例)、潮紅 0.8% (1/129 例)、体液貯留 1.6% (2/129 例) が認められ、いずれも軽度～中等度であった。糖質コルチコイド関連の臨床症状の発現割合において、本剤 9mg 投与群とプラセボ対照群との間に明らかな差は認められなかった。

2. 本剤の有効成分であるブデソニドは、迅速かつ広範に代謝を受けるため、全身性糖質コルチコイドの典型的な副作用は少ないとされている。しかし、当該リスクに関連した重篤な副作用発現の可能性は否定できない。

*：国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験において、以下の症状を糖質コルチコイドの使用に関連する臨床症状として評価した。

満月様顔貌、睡眠変化、皮膚線条、不眠症、潮紅、ざ瘡、体液貯留、男性型多毛症、気分変化

	<p>医薬品安全性監視計画の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下における糖質コルチコイド関連事象の発現状況をより詳細に把握するために実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書（以下、電子添文）の「重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤においても、医療関係者に対し、全身性糖質コルチコイドの典型的な副作用発現リスクに関する情報提供を行い、本剤の適正使用の理解を促すため。</p>
<p>重篤な感染症</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 国内第Ⅲ相試験（000234 試験）において、本剤と因果関係が否定できない重篤な感染症として、本剤 9mg 投与群に感染性腸炎 1.1%（1/92 例）が認められ、転帰は回復であった。本剤 6mg 投与群及びメサラジン 3600mg を投与した対照群において、重篤な感染症は認められなかった。非重篤事象を含めた感染症に関連する事象の発現割合について、本剤投与群と対照群との間に明らかな差は認められなかった。 <p>海外第Ⅲ相試験（CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験）では、本剤投与群とプラセボ対照群のいずれにおいても、重篤な感染症は認められなかった。</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. 本剤は副腎皮質ステロイドであり、本剤の免疫機能抑制作用により、本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると、症状が増悪し、重篤な臨床経過をたどる可能性がある。 3. 副腎皮質ステロイド剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。
	<p>医薬品安全性監視計画の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下における重篤な感染症の発現状況を把握し、安全性に関する情報を収集するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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」及び「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載して注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による免疫抑制に起因するリスクについて、医療関係者に対して情報提供を行い、本剤の適正使用の理解を促すため。</p>

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 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などの収集・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】

糖質コルチコイド関連事象

【目的】

本剤は薬理学的作用により、糖質コルチコイド関連事象の発現が想定されることから、活動期潰瘍性大腸炎患者（重症を除く）を対象に、糖質コルチコイド関連事象の発現状況を把握し、発現割合が国内臨床試験と比べ同程度であるかを確認し、本剤のリスク最小化活動に対する適切性の評価及び新たなリスク最小化計画の策定要否について検討する。背景因子をもとに発現傾向についても調査検討する。

【実施計画】

調査期間：2024年1月1日～2027年3月末（3年3ヵ月）

登録期間：2024年1月1日～2026年6月末（2年6ヵ月）

観察期間：本剤投与開始より12週間

目標症例数：400例

実施方法：中央登録方式

【実施計画の根拠】

• 観察期間：

電子添文の「用法及び用量に関連する注意」において、「本剤投与中は患者の病態を十分観察し、投与開始8週間を目安に本剤の必要性を検討し、漫然と投与を継続しないこと」と注意喚起しており、国内第Ⅲ相臨床試験で設定された投与期間と同じ8週間が本剤の投与期間の基準となる。

しかしながら、「投与開始8週間を目安に本剤の必要性を検討し」とあることから、8週を超えて本剤が投与される場合も想定される。本剤が8週を超えて投与される場合、軽症から中等症の患者では診察や薬剤の処方のため本試験の8週来院時から2週間～1ヵ月後の来院が想定されることから、中止・継続状況、継続理由、患者の状況を把握できるよう、本調査での観察期間を12週間と設定した。

• 目標症例数：

「糖質コルチコイド関連事象」について、国内第Ⅲ相臨床試験では糖質コルチコイド作用が認められた被験者は9mg群では不眠症が2例、ざ瘡が1例であり、92例中3例（3.3%）認められた。使用実態下での調査において「糖質コルチコイド関連事象」の発現割合が国内第Ⅲ相臨床試験と同程度と仮定した場合に、「糖質コルチコイド関連事象」の発現割合の95%信頼区間を±2%の精度で推定するために必要な症例数は306例と算出された。本調査における中止・脱落率を考慮し、400例を目標症例数とすることで、十分な推定精度を有していると考えられる。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時：安全性についての包括的な検討を定期的に行うため。

最終報告書作成時：終了時に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】

節目となる時期（安全性定期報告時、最終報告書作成時）にベネフィット・リスク評価を行い、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- 安全性検討事項に対するリスク最小化活動の適切性及び変更の要否を検討する。
- リスク最小化活動に対する検討結果に基づき、新たなリスク最小化計画の策定要否を検討する。

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
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

通常の医薬品安全性監視活動				
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
一般使用成績調査	400 症例	安全性定期報告時 最終報告書作成時	<u>2024年1月より</u> <u>実施予定</u>	安全性定期報告時 最終報告書作成時 <u>(2027年9月)</u>

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
該当なし