

ミニリンメルト®0D錠 25 μ g /
ミニリンメルト®0D錠 50 μ gに係る
医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、フェリング・ファーマ株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

フェリング・ファーマ株式会社

ミニリンメルト® OD錠 25 µg/ミニリンメルト® OD錠 50 µgに係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ミニリンメルト® OD錠 25 µg ミニリンメルト® OD錠 50 µg	有効成分	デスモプレシン酢酸塩水和物
製造販売業者	フェリング・ファーマ株式会社	薬効分類	872419
提出年月		令和元年 8月	

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
低ナトリウム血症	3	なし	5	なし	6
うっ血性心不全	4				
1.2. 有効性に関する検討事項					
なし		7 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	8
追加の医薬品安全性監視活動	8
市販直後調査	8
特定使用成績調査	8
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
なし	10

↓ 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	11
追加のリスク最小化活動	11
市販直後調査による情報提供	11
医療従事者向け資材の作成と提供	11
患者向け資材の作成と提供	12

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

令和元年 8 月 28 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区虎ノ門二丁目 3-17
 氏名：フェリング・ファーマ株式会社
 代表取締役 マーク・ノグル 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2019年6月18日	薬効分類	872419
再審査期間	4年	承認番号	① 30100AMX00013 ② 30100AMX00014
国際誕生日	1972年12月6日		
販売名	① ミニリンメルト®OD錠 25 µg ② ミニリンメルト®OD錠 50 µg		
有効成分	デスマプレシン酢酸塩水和物		
含量及び剤型	① 1錠中にデスマプレシン酢酸塩水和物 28 µg (デスマプレシンとして 25 µg) を含有する口腔内崩壊錠 ② 1錠中にデスマプレシン酢酸塩水和物 55 µg (デスマプレシンとして 50 µg) を含有する口腔内崩壊錠		
用法及び用量	成人男性には、通常、1日1回就寝前にデスマプレシンとして 50 µg を経口投与する。		
効能又は効果	男性における夜間多尿による夜間頻尿		
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

2019年7月18日

変更内容の概要：

1. 「4. リスク最小化計画の概要」、「5.3 リスク最小化計画の一覧」 患者向け資材及び医療従事者向け資材について資材名を追記。

変更理由：

1. 患者向け資材及び医療従事者向け資材提出のため。

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	
低ナトリウム血症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>デスモプレシンの抗利尿作用により過剰な水分貯留に伴う低ナトリウム血症を引き起こすことがある。国内臨床試験（CS36 試験（水負荷下での投与期間を除く）、000030 試験、000130 試験、000131 試験）の統合した成績において、低ナトリウム血症（血中ナトリウム減少を含む）の副作用の男性での発現割合は 3.8%（19/502 例）であった。なお、臨床症状は伴わないものの、血清ナトリウム値が 125mmol/L 以下に低下した症例が 4 例認められている。</p> <p>また、海外製造販売後においても、夜間多尿による夜間頻尿を有する患者に対して本剤を投与した場合に、臨床症状を伴う低ナトリウム血症の発現が認められている。</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>【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、特定使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における低ナトリウム血症の発現状況、及びリスク因子を検討するために、通常の医薬品安全性監視活動に加え、特定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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」、「禁忌」、「重要な基本的注意」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。・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 医療従事者向け資材の作成、配布2. 患者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>重篤化を防止するため、臨床試験及び海外製造販売後における有害事象の発現状況、具体的な予防措置及び処置内容を医療従事者及び患者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。</p>

うっ血性心不全

重要な特定されたリスクとした理由：

国内臨床試験（000030 試験、000130 試験、000131 試験）においては、うっ血性心不全は認められていない。しかしながら、うっ血性心不全は、本薬の薬理作用から発現する可能性がある事象であり、本薬との因果関係が否定できない心不全の報告が、海外の臨床試験で3例、海外製造販売後で7例報告されている。

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】

うっ血性心不全の発現頻度は極めて低いと考えられることから、通常の安全性監視活動によりうっ血性心不全の発現状況等について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

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、添付文書の「禁忌」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。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材の作成、配布
 2. 患者向け資材の作成、配布

【選択理由】

初期症状及び処置の際に留意すべき情報（本剤の作用機序、水分貯留とそれに伴う血清ナトリウム値低下等）を医療従事者に対し情報提供することで、適切な処置の実施を促す。また、具体的な初期症状を患者に対し情報提供することで、副作用の早期発見及び重篤化防止を図る。

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 <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： 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 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
特定使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 低ナトリウム血症 <p>【目的】</p> <p>日常診療下における本剤の長期投与（1年間 [52週]）時の低ナトリウム血症のリスク因子を検討すること及び使用実態下における本剤の適正使用遵守状況を確認しリスク最小化活動の適切性を検討することを目的とする。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：調査期間：3年（登録期間：1年6ヵ月） 目標症例数：本剤群 1,000例 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は52週間。</p>

【実施計画の根拠】

- ・ 観察期間：
本剤は長期にわたり使用される薬剤であり、血清ナトリウム値の個人内変動（季節変動を含む）が及ぼす影響について、年間を通じて観察を行えるよう観察期間を52週間と設定した。
- ・ 目標症例数：
国内臨床試験において、血清ナトリウム値 135 mmol/L 未満（「低ナトリウム血症」と定義）が認められた症例について検討した結果、低ナトリウム血症の発現に影響を及ぼす要因として、高齢者（65歳以上）、低体重（50kg 未満）、低 BMI（18kg/m² 未満）が想定された。国内臨床試験の結果から、高齢者の低ナトリウム血症発現率を 15.2%、非高齢者のそれを 1.3%と仮定し、調査対象例における高齢者の割合を 52.1%とした場合、検出率 90%で発現率の差を検出する為に必要な症例数は、162 例であると計算された。同様に、低体重者の低ナトリウム血症発現率を 37.5%、非低体重者のそれを 7.5%と仮定し、調査対象例における低体重者の割合を 3.3%とした場合、並びに低 BMI 者の低ナトリウム血症発現率を 41.2%、非低 BMI 者のそれを 7.3%と仮定し、調査対象例における低 BMI 者の割合を 3.5%とした場合、検出率 90%で発現率の差を検出する為に必要な症例数はそれぞれ、464 例、348 例であった。これらのことから、これらの低ナトリウム血症の発現に影響を及ぼす因子を検討するために 52 週投与完了例として 464 例以上の症例が必要と考えられた。国内第Ⅲ相試験における 52 週まで完了した男性症例は 193 例/269 例（71.7%）であったが、添付文書で定めた血清ナトリウム値の中止基準（135 mmol/L 未満）が臨床試験（125 mmol/L 以下）とは異なること、一般に使用実態下では臨床試験より脱落率は高くなることを考慮し、脱落率 50%として算出した 1000 例を目標症例数と設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。
- ・ 最終報告書作成時：調査対象症例のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成・提出する。

【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】

節目となる時期に、以下の内容を含めた、リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・ 本剤投与による低ナトリウム血症発現の新たなリスク因子が明らかになった場合には、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： 添付文書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	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
医療従事者向け資材（ミニリンメルト OD [®] 錠 25 μ g、50 μ g における副作用「低ナトリウム血症」「うっ血性心不全」のマネジメント）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 低ナトリウム血症、うっ血性心不全</p> <p>【目的】 本剤による低ナトリウム血症及びうっ血性心不全の発現予防のために必要な情報（適切な患者選択、本剤投与前及び投与中に必要な検査、患者及びその家族に対し指導すべき事項等）、及び早期発見と適切な処置のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 納入時に MR が医療従事者に対して提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・ 企業ホームページに掲載する。 ・ 処方医以外の医療従事者が容易にアクセス可能となるよう携帯用患者向け資材に企業ホームページの URL を掲載する。 <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に、低ナトリウム血症及びうっ血性心不全の発現状況及び取られた処置の適切性の確認、患者選択及び水分管理の適正性、ナトリウム値のモニタリング実施状況等を確認する。本結果よりリスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には、資材の改訂、実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時</p>

患者向け資材（患者さんにご家族の方へ）の作成と提供

【安全性検討事項】

低ナトリウム血症、うっ血性心不全

【目的】

説明用資材：本剤による低ナトリウム血症及びうっ血性心不全の発現予防と、早期発見につながる自覚症状について、患者の確実な理解を促すため。

携帯用資材：他科受診時に、医療従事者に本薬の作用機序、体液貯留による低ナトリウム血症やうっ血性心不全の可能性の考慮等の注意を促すため。

【具体的な方法】

- ・ 納入時に MR が医療従事者に対して提供、説明し、資材の活用を依頼する。
- ・ 企業ホームページに掲載する。

【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

安全性定期報告時に、低ナトリウム血症発現状況の確認及び水分管理の適正性、ナトリウム値のモニタリング実施状況等を確認する。また、うっ血性心不全の発現が認められた場合には、取られた処置の適切性を確認する。本結果よりリスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には、資材の改訂、実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。

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				
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
市販直後調査	該当なし	販売開始から6ヵ月後	販売開始時より実施予定	販売開始から8ヵ月以内
特定使用成績調査	300例/1,000例	<ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告時 ・ 報告書作成時 	販売開始後に実施予定	2023年6月予定

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		
添付文書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ヵ月後	販売開始時より実施予定
医療従事者向け資材（ <u>ミニリンメルト OD[®]錠 25μg、50μgにおける副作用「低ナトリウム血症」「うっ血性心不全」のマネジメント</u> ）	安全性定期報告時	販売開始時より実施予定
患者向け資材（ <u>患者さんにご家族の方へ</u> ）	安全性定期報告時	販売開始時より実施予定