

ケイセントラ静注用 500
ケイセントラ静注用 1000
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、CSLベーリング株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

CSL ベーリング株式会社

ケイセントラ(ケイセントラ静注用 500/1000)に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ケイセントラ静注用 500/1000	有効成分	人プロトロンビン複合体
製造販売業者	CSL ベーリング株式会社	薬効分類	87634
提出年月		令和元年10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
ショック、アナフィラキシー	3	原材料に由来する感染症伝播	4	小児における安全性	5
血栓塞栓症	3				
1.2. 有効性に関する検討事項			頁		
使用実態下における有効性			5		

↓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		6
追加の医薬品安全性監視活動		
使用成績調査		6
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
使用成績調査		7

↓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		8
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

令和元年 10月 1日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区北青山一丁目 2 番 3 号

氏名：CSL ベーリング株式会社

代表取締役社長

モランジュ・ジャン・マルク・ジュル

標記について次の通り提出します。

品目の概要				
承認年月日	2017年3月30日	薬効分類	87634	
再審査期間	10年間	承認番号	① 22900AMX00536000 ② 22900AMX00537000	
国際誕生日	1996年2月16日			
販売名	① ケイセントラ静注用 500 ② ケイセントラ静注用 1000			
有効成分	人プロトロンビン複合体			
含量及び剤型	1バイアル中、人プロトロンビン複合体を人血液凝固第 IX 因子の力価として①500 国際単位、②1000 国際単位を含有する用時溶解注射剤			
用法及び用量	通常、血液凝固第 IX 因子として、下記の投与量を単回静脈内投与する。			
	投与前のプロトロンビン時間-国際標準比(PT-INR)	投与量		
		体重 100 kg 以下の場合	体重100 kgを超える場合	
		2~<4	25 IU/kg	2500 IU
		4~6	35 IU/kg	3500 IU
>6	50 IU/kg	5000 IU		
効能又は効果	ビタミン K 拮抗薬投与中の患者における、急性重篤出血時、又は重大な出血が予想される緊急を要する手術・処置の施行時の出血傾向の抑制			
承認条件	<ul style="list-style-type: none"> ・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ・日本人での投与経験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、可能な限り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： <u>平成 30 年 8 月 14 日</u>
変更内容の概要： <u>製造販売業者住所変更（軽微変更）</u>
変更理由： <u>製造販売業者住所変更のため。</u>

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	
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>国内臨床試験（3004試験）及び海外臨床試験（3003、3002、3001、1001試験）において、ショック、アナフィラキシーを含む過敏症反応と報告された事象は認められなかったものの、海外製造販売後において、ショック、アナフィラキシーを含む過敏症反応又はアナフィラキシー反応が報告されている。</p> <p>ショック、アナフィラキシーが発現した場合は重篤で生命を脅かす可能性があることから、重要な特定されたリスクに設定した。</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>【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、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>ショック、アナフィラキシーの発現頻度及び発現時期などのリスクをより詳細に把握するため。</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、添付文書の「慎重投与」、「重大な副作用」、「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後におけるショック、アナフィラキシーに関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
血栓塞栓症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤との因果関係が否定できない血栓塞栓性事象として、国内臨床試験（3004試験）では 2/11例（18.2%、心房血栓症及び脾臓梗塞各1例）、海外臨床試験（3003、3002、3001、1001試験）では 9/249例（3.6%）報告されている。</p> <p>本剤の薬理作用及び本剤が投与される患者の状態を鑑みると、血栓塞栓症が発現する可能性は否定できず、また発現した場合、重篤で生命を脅かす可能性があることから、重要な特定されたリスクに設定した。</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>【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、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>血栓塞栓症の発現頻度及び発現時期などの情報をより詳細に把握するため。</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、添付文書の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「過量投与」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後における血栓塞栓症に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク	
原材料に由来する感染症伝播	
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤は、ヒト血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないことから、重要な潜在的リスクに設定した。</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>【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、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>原材料に由来する感染症伝播の発現頻度及び発現時期などのリスクをより詳細に把握するため。</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、添付文書の冒頭、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p>	

	臨床試験及び製造販売後における原材料に由来する感染症伝播に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
--	--

重要な不足情報	
小児における安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由： 小児を対象とした本剤の臨床試験は実施しておらず、小児の本剤の安全性に関する知見は得られていないため、重要な不足情報に設定した。</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>【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、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査 <p>【選択理由】 使用実態下における小児に対する本剤の安全性を確認するため。</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、添付文書の「小児等への投与」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】 医療関係者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性を確認するため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 使用成績調査
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 「2.医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照。</p>

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	
<p>通常の医薬品安全性監視活動の概要：</p> <p>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及び実行</p>	
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	
<p>【安全性検討事項】</p> <p>ショック、アナフィラキシー、血栓塞栓症</p> <p>【目的】</p> <p>製造販売後の使用実態下における未知の副作用の検出、副作用の発生状況の把握及び安全性、有効性に影響を与えられとされる要因を検討する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 実施期間： 販売開始日以降承認条件解除まで 登録期間： 販売開始日以降承認条件解除まで 観察期間： 各患者 4 週間 <p style="padding-left: 2em;">※2018 年 8 月 16 日以降に本剤を使用した患者については登録のみに移行し、承認条件解除まで必要に応じて調査票の回収ができる体制を維持することとする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 目標症例数: 900 例 ・ 対象患者： 本剤の投与を受けた患者 ・ 実施方法： 全例調査方式 ・ 主な調査項目 <ol style="list-style-type: none"> (1) 患者背景（原疾患、手術適用等の内容、既往歴、本剤の使用歴の有無、合併症等） (2) 本剤の使用理由、予定手術または緊急手術別の使用状況及び投与状況（手術に関する情報も含む） (3) 前治療薬・併用薬・併用療法 (4) 臨床検査（PT-INRのモニタリング、日常診療科下で必ず実施する検査及びオペションで実施される検査） (5) 有害事象（ショック、アナフィラキシー、血栓塞栓症を含む） (6) 有効性 <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の投与を受けた患者を対象に実診療における包括的な安全性情報を収集し、本剤の日本人に対する安全性プロファイルの評価を行う。 	

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 臨床試験（3001 試験、3002 試験、3003 試験）で発現した因果関係が否定されなかった血栓塞栓症の発現率は 3.8%（9 例/234 例）であった。本調査はこの重要なリスク推定において、血栓塞栓症の発現率が 3.8%の 1.5 倍以下、すなわち 5.8% 以下であることを統計学的に計算し、血栓塞栓症の発現率が 95%以上の確率で 5.8%以下になるように以下のように設定した。 血栓塞栓症の真の発現率が 3.8%であると仮定したとき、観察される発現率の正確な片側 95%信頼区間が閾値 5.8%以下となる検出力をシミュレーションで検討し、900 例を目標試験例と設定した。 ・ なお、評価可能例数が 900 例の場合の 20000 回シミュレーションにおける検出力（1-β）は 0.867、最大許容有害事象発現率は 4.4%（40/900）、片側 95%信頼上限は 5.7%であった。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告作成時 安全性情報について包括的な検討を行う。 ・ 中間報告作成時 評価対象例数が目標評価対象例数の 1/3（300 症例）の情報が集積された時点で中間報告書を作成し、中間集計結果に基づき安全性情報について包括的な検討および医薬品リスク管理計画書の改訂の必要性を検討する。 ・ 最終報告書作成時 目標症例数である 900 例の調査票が全て固定された時点で、臨床試験結果との比較も含めた安全性評価を行い、更なる調査票回収の必要性について検討する。 <p>【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】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否について検討を行う。 ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、新たな安全性監視活動の実施要否について検討を行う。 ・ 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。
--	---

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の使用成績調査を参照

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
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	
該当なし	

5 リスク最小化計画の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				
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	該当せず	販売開始から6箇月後	終了	作成済み（平成30年5月提出）
使用成績調査	900 症例	・安全性定期報告書作成時 ・中間報告書作成時（目標評価対象例数の1/3の情報が集積された時点） ・最終報告書作成時	実施中	・中間報告書作成時 ・最終報告書作成時

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
使用成績調査	900 症例	・安全性定期報告書作成時 ・中間報告書作成時	実施中	・中間報告書作成時 ・最終報告書作成時

		(目標評価対象例数の1/3の情報が集積された時点) ・最終報告書作成時		
--	--	--	--	--

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	販売開始から6箇月後	終了