

# ラジカット注 30mg/ラジカット点滴静注バッグ 30mg 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についての責任は田辺三菱製薬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。

**田辺三菱製薬株式会社**

ラジカット注 30mg/ラジカット点滴静注バッグ 30mg  
に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	①ラジカット注30mg ②ラジカット点滴静注バッグ30mg	有効成分	日局エダラボン
製造販売業者	田辺三菱製薬株式会社	薬効分類	87119
提出年月		平成28年4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
<a href="#">腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群）</a>	3	<a href="#">神経線維変性</a>	10	<a href="#">ALS重症度分類3度以上の患者及び呼吸機能が低下した患者への投与</a>	11
<a href="#">肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）</a>	4				
<a href="#">血小板減少・顆粒球減少</a>	5				
<a href="#">播種性血管内凝固症候群（DIC）</a>	6				
<a href="#">急性肺障害</a>	7				
<a href="#">横紋筋融解症</a>	8				
<a href="#">ショック・アナフィラキシー</a>	9				

### 1.2. 有効性に関する検討事項

<a href="#">長期予後に対する影響（筋萎縮性側索硬化症）</a>	12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
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>	13
<a href="#">追加の医薬品安全性監視活動</a>	
<a href="#">特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）</a>	13
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
<a href="#">特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）</a>	15

↓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
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>	16
<a href="#">追加のリスク最小化活動</a>	
<a href="#">医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（筋萎縮性側索硬化症）</a>	16
<a href="#">患者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（筋萎縮性側索硬化症）</a>	16
<a href="#">在宅投与に関する安全性対策</a>	16

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

2016年 4月 6日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：大阪市中央区道修町三丁目2番10号

氏名：田辺三菱製薬株式会社

代表取締役社長 三津家 正之

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	2001年4月4日	薬効分類	87119
再審査期間	10年間 (2015年6月26日～ 2025年6月25日)	承認番号	① 21300AMZ00377000 ② 22200AMX00224000
国際誕生日	2001年4月4日		
販売名	① ラジカット注 30mg ② ラジカット点滴静注バッグ 30mg		
有効成分	日局エダラボン		
含量及び剤型	① 1管(20mL)中日局エダラボンとして 30mg を含有する注射剤 ② 1袋(100mL)中日局エダラボンとして 30mg を含有する注射剤		
用法及び用量	<p>① 脳梗塞急性期：通常，成人に1回1管（エダラボンとして 30mg）を適当量の生理食塩液等で用時希釈し，30分かけて1日朝夕2回の点滴静注を行う．発症後 24 時間以内に投与を開始し，投与期間は 14 日以内とする．</p> <p>筋萎縮性側索硬化症(ALS)：通常，成人に1回2管（エダラボンとして 60mg）を適当量の生理食塩液等で用時希釈し，60分かけて1日1回点滴静注を行う．通常，本剤投与期と休薬期を組み合わせた 28 日間を1クールとし，これを繰り返す．第1クールは 14 日間連日投与する投与期の後 14 日間休薬し，第2クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与する投与期の後 14 日間休薬する．</p> <p>② 脳梗塞急性期：通常，成人に1回1袋（エダラボンとして 30mg）を，30分かけて1日朝夕2回の点滴静注を行う．発症後 24 時間以内に投与を開始し，投与期間は 14 日以内とする．</p> <p>筋萎縮性側索硬化症(ALS)：通常，成人に1回2袋（エダラボンとして 60mg）を，60分かけて1日1回点滴静注を行う．通常，本剤投与期と休薬期を組み合わせた 28 日間を1クールとし，これを繰り返す．第1クールは 14 日間連日投与する投与期の後 14 日間休薬し，第2クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与する投与期の後 14 日間休薬</p>		

	する.
効能又は効果	1.脳梗塞急性期に伴う神経症候, 日常生活動作障害, 機能障害の改善 2.筋萎縮性側索硬化症(ALS) における機能障害の進行抑制
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	承認年月日 ・剤形追加 ラジカット点滴静注バッグ30mg : 2010年1月15日 ・効能追加 筋萎縮性側索硬化症(ALS) における機能障害の進行抑制 : 2015年6月26日  再審査期間 : 2015年6月26日～2025年6月25日

変更の履歴	
前回提出日 :	<u>2015年11月10日</u>
変更内容の概要 :	<p>① 「1. 医薬品リスク管理計画の概要」, 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」, 「4. リスク最小化計画の概要」 から市販直後調査に関する記載を削除.</p> <p>② 18頁の「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」における市販直後調査(筋萎縮性側索硬化症)の実施状況を「実施中」から「終了」に, また, 報告書の作成予定日を「調査終了2ヵ月以内」から「作成済(2016年2月提出)」に変更.</p> <p>③ 3頁～9頁の「重要な特定されたリスク」の「追加のリスク最小化活動」に「在宅投与に関する安全性対策」を追加.</p> <p>④ 11頁の「重要な不足情報」の「追加のリスク最小化活動」に「医療従事者向け資材(筋萎縮性側索硬化症)の作成と提供」と「患者向け資材(筋萎縮性側索硬化症)の作成と提供」を追加.</p>
変更理由 :	<p>①, ② 市販直後調査(筋萎縮性側索硬化症)が終了したため.</p> <p>③, ④ 「4. リスク最小化計画の概要」の記載と整合させるため.</p>

# 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	
腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>市販後に、本剤との因果関係が否定できない急性腎不全等の重篤な腎機能障害があらわれ、致命的な経過をたどる症例の報告が集積したことを受けて、平成 14 年 10 月、12 月および平成 15 年 12 月に使用上の注意を改訂し、緊急安全性情報（イエローレター）・安全性情報（ブルーレター）を配布している。これまでに、腎機能障害に関連する重篤な副作用として、急性腎不全*1449 件、ネフローゼ症候群 10 件が報告されている(2015 年 4 月 3 日現在)。特に、腎機能障害、脱水のある患者、感染症のある患者、抗生物質を併用する患者、心疾患のある患者、高度な意識障害（Japan Coma Scale 100 以上又は準じる状態）のある患者、高齢者では、急性腎不全又は腎機能障害の発現・増悪が認められるおそれがある。</p> <p>*1：急性腎不全、腎機能障害、腎不全、腎障害</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"><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以下を実施する。<ol style="list-style-type: none"><li>1. 特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）</li></ol></li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>市販後における腎機能障害の発現割合等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"><li>・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」「相互作用」「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起する。</li><li>・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"><li>1. 医療従事者向け資材（筋萎縮性側索硬化症）の作成と提供</li><li>2. 患者向け資材（筋萎縮性側索硬化症）の作成と提供</li><li>3. <u>在宅投与に関する安全性対策</u></li></ol></li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>市販後における腎機能障害の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な特定されたリスク	
<b>肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>市販後に、本剤との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害があらわれ、肝障害と腎障害が同時に発現し、致命的な経過をたどる症例があることを受けて、平成15年に使用上の注意を改訂し、安全性情報（ブルーレター）を配布している。これまでに、肝機能障害に関連する重篤な副作用として、劇症肝炎<sup>*2</sup>24件、肝機能障害<sup>*3</sup>176件、黄疸<sup>*4</sup>14件が報告されている(2015年4月3日現在)。</p> <p><sup>*2</sup>：劇症肝炎，肝炎，急性肝炎，肝不全，急性肝不全  <sup>*3</sup>：肝機能異常，肝障害，肝機能検査異常  <sup>*4</sup>：黄疸，高ビリルビン血症</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以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>市販後における肝機能障害の発現割合等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><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、添付文書の「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起する。</li> <li>・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"> <li>1. 医療従事者向け資材（筋萎縮性側索硬化症）の作成と提供</li> <li>2. 患者向け資材（筋萎縮性側索硬化症）の作成と提供</li> <li>3. <u>在宅投与に関する安全性対策</u></li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>市販後における肝機能障害の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

## 重要な特定されたリスク

### 血小板減少・顆粒球減少

重要な特定されたリスクとした理由：

市販後に、本剤との因果関係が否定できない重篤な血小板減少・顆粒球減少があらわれ、腎機能障害、肝機能障害、血液障害等の副作用が同時に発現し、致命的な経過をたどる症例の報告が集積したことを受けて、平成 15 年に使用上の注意を改訂し、安全性情報（ブルーレター）を配布している。これまでに、重篤な副作用として、血小板減少\*<sup>5</sup>87 件、顆粒球減少\*<sup>6</sup>8 件が報告されている(2015 年 4 月 3 日現在)。

\*<sup>5</sup>：血小板数減少，血小板減少症

\*<sup>6</sup>：顆粒球数減少，顆粒球減少症

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として以下を実施する。
  1. 特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）

#### 【選択理由】

市販後における血小板減少，顆粒球減少の発現割合等の情報をより詳細に把握するため。

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「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項に記載し、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（筋萎縮性側索硬化症）の作成と提供
  2. 患者向け資材（筋萎縮性側索硬化症）の作成と提供
  3. 在宅投与に関する安全性対策

#### 【選択理由】

市販後における血小板減少・顆粒球減少の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。

## 重要な特定されたリスク

### 播種性血管内凝固症候群（D I C）

重要な特定されたリスクとした理由：

市販後に、本剤との因果関係が否定できない重篤な播種性血管内凝固症候群があらわれ、腎機能障害、肝機能障害、血液障害等の副作用が同時に発現し、致命的な経過をたどる症例の報告が集積したことを受けて、平成 15 年に使用上の注意を改訂し、安全性情報（ブルーレター）を配布している。これまでに、播種性血管内凝固症候群に関連する重篤な副作用として、80 件が報告されている(2015 年 4 月 3 日現在)。

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として以下を実施する。
  1. 特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）

#### 【選択理由】

市販後における播種性血管内凝固症候群の発現割合等の情報をより詳細に把握するため。

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「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項に記載し、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（筋萎縮性側索硬化症）の作成と提供
  2. 患者向け資材（筋萎縮性側索硬化症）の作成と提供
  3. 在宅投与に関する安全性対策

#### 【選択理由】

市販後における播種性血管内凝固症候群の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。



重要な特定されたリスク

急性肺障害

重要な特定されたリスクとした理由：

市販後において、本剤との因果関係が否定できない重篤例が集積したため。これまでに、急性肺障害に関連する重篤な副作用\*7として、60件が報告されている(2015年4月3日現在)。

\*7：間質性肺疾患，肺障害，急性呼吸窮迫症候群，肺水腫，急性肺水腫，急性呼吸不全，呼吸不全，呼吸困難，呼吸障害

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として以下を実施する。
  1. 特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）

【選択理由】

市販後における急性肺障害の発現割合等の情報をより詳細に把握するため。

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「重大な副作用」の項に記載し、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（筋萎縮性側索硬化症）の作成と提供
  2. 患者向け資材（筋萎縮性側索硬化症）の作成と提供
  3. 在宅投与に関する安全性対策

【選択理由】

市販後における急性肺障害の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。

## 重要な特定されたリスク

### 横紋筋融解症

重要な特定されたリスクとした理由：

市販後において、本剤との因果関係が否定できない重篤例が集積したため。これまでに、横紋筋融解症に関連する重篤な副作用として、31件が報告されている(2015年4月3日現在)。

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として以下を実施する。
  1. 特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）

**【選択理由】**

市販後における横紋筋融解症の発現割合等の情報をより詳細に把握するため。

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「重大な副作用」の項に記載し、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（筋萎縮性側索硬化症）の作成と提供
  2. 患者向け資材（筋萎縮性側索硬化症）の作成と提供
  3. 在宅投与に関する安全性対策

**【選択理由】**

市販後における横紋筋融解症の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な特定されたリスク

ショック・アナフィラキシー

重要な特定されたリスクとした理由：

市販後において、本剤との因果関係が否定できない重篤例が集積したため。これまでに、ショック・アナフィラキシーに関連する重篤な副作用\*8として、15件が報告されている(2015年4月3日現在)。

\*8：ショック，アナフィラキシーショック，アナフィラキシー反応，アナフィラキシー様反応

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として以下を実施する。
  1. 特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）

【選択理由】

市販後におけるショック，アナフィラキシーの発現割合等の情報をより詳細に把握するため。

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」「重大な副作用」の項に記載し、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（筋萎縮性側索硬化症）の作成と提供
  2. 患者向け資材（筋萎縮性側索硬化症）の作成と提供
  3. 在宅投与に関する安全性対策

【選択理由】

市販後におけるショック，アナフィラキシーの発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。

## 重要な潜在的リスク

### 神経線維変性

重要な潜在的リスクとした理由：

イヌに5日間以上又はサルに28日間連続して、本薬を24時間かけて持続静注したとき、四肢動作の限定、歩行異常等の症状及び病理組織検査における末梢神経及び脳脊髄での神経線維変性が観察されたため（無毒性量:イヌ 30 mg/kg/日，サル 100 mg/kg/日）。

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として以下を実施する。
  1. 特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）

**【選択理由】**

市販後における神経線維変性<sup>\*9</sup>の発現割合等の情報をより詳細に把握するため。

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「その他の注意」の項に記載し、注意喚起する。

**【選択理由】**

市販後における神経線維変性<sup>\*9</sup>の発現状況に関する情報を医療従事者に対して提供し、さらなる注意喚起を促すため。

<sup>\*9</sup>：HLT「感覚異常NEC」に含まれる事象並びにPTで「振動検査」，「振動検査異常」，「神経毒性」，「神経変性」，「神経変性障害」に該当する事象

重要な不足情報

ALS 重症度分類 3 度以上の患者及び呼吸機能が低下した患者への投与

重要な不足情報とした理由：

臨床試験では、ALS 重症度分類 3 度以上の患者及び努力性肺活量 70%未満等の呼吸機能が低下した患者への投与経験は少ないが、本剤投与中に ALS が進行した場合、これらの患者に対しても本剤が使用される可能性があるため。

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として以下を実施する。
  1. 特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）

【選択理由】

市販後における ALS 重症度分類 3 度以上の患者及び呼吸機能が低下した患者での副作用の発現状況を把握するため。

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、ALS 重症度分類 3 度の患者を対象とした探索的試験を含む本剤の臨床試験成績を熟知すること、ALS 重症度分類 4 度以上の患者及び努力性肺活量 70%未満に低下している患者における有効性及び安全性は確立していない旨を添付文書の＜効能・効果に関連する使用上の注意＞に記載し、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（筋萎縮性側索硬化症）の作成と提供
  2. 患者向け資材（筋萎縮性側索硬化症）の作成と提供

【選択理由】

医療従事者の ALS 重症度分類 3 度以上の患者及び呼吸機能が低下した患者への適正な使用に関する理解を促すため。

## 1.2 有効性に関する検討事項

長期予後に対する影響（筋萎縮性側索硬化症）	
	有効性に関する検討事項とした理由： 検証的試験では、本剤を6クール（約6ヶ月間）投与した際のALSにおける機能障害（ALSFRS-R）を指標とした有効性を検討しており、死亡、人工換気導入、独立歩行不能等の病態の進行に関する臨床的なイベントに対する有効性は十分に検討されていないため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査のデータを用いて、使用実態下における安全性及び有効性を検討するとともに、臨床的なイベント非発現率、発現までの期間等を評価指標として検討する。

## 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情報等の収集・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	
特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群）、肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）、血小板減少・顆粒球減少、播種性血管内凝固症候群（DIC）、急性肺障害、横紋筋融解症、ショック・アナフィラキシー、神経線維変性、ALS 重症度分類 3 度以上の患者及び呼吸機能が低下した患者への投与</p> <p><b>【目的】</b> 使用実態下における安全性及び有効性ならびに長期予後に及ぼす影響の確認</p> <p><b>【実施計画】</b> 登録期間：2 年 実施期間：7 年 1 症例あたりの安全性の観察期間：1 年間 ただし、臨床的イベント①（死亡及び永続的な人工換気導入*）は、本剤の投与を第 3 クール以降継続した症例（投与開始から 8 週間を超えて本剤の投与を行った症例<sup>注</sup>）について、永続的な人工換気導入*の有無にかかわらず投与開始から最大 5 年間観察する。また、臨床的イベント②（経管栄養導入、胃瘻造設、間欠的非侵襲的換気補助（NIPPV など）導入、気管切開、発語不能、嚥下不能、上肢機能廃絶、独立歩行不能、独力で寝返り不能）及び ALSFRS-R スコアの観察期間は、投与開始 1.5 年間（調査時期は、本剤投与開始 6 ヶ月後、1 年後、1.5 年後または本剤投与中止時とし、投与中止以降の評価は行わない）とする。 <sup>注</sup>：投与開始から 8 週間を超えて本剤の投与を行った症例とは、第 3 クールの投与を開始している症例である。 *：気管切開を伴う永続的な人工換気導入 実施方法：中央登録方式 目標症例数：新規登録例として 700 例</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b> ＜観察期間の設定根拠＞ 安全性の観察期間の設定根拠：ALS 患者を対象とした国内臨床試験では、最大 60 週間までの継続投与がなされているため、この期間とほぼ同様の 1 年と設定した。 臨床的イベント①の観察期間の設定根拠：本剤投与開始から死亡までの期間は 0.5 年～3.5 年（平均 2 年）と見込まれる。ヒストリカルコントロールは、JaCALS*<sup>1</sup> データを使うことも想定し、投与開始から最大 5 年間とした。ただし、観察期間については、利用可能なヒストリカルコントロールが確定した時点で再設定する。 臨床的イベント②及び ALSFRS-R スコアの観察期間の設定根拠：現在の標準的な治療薬であるリルゾールの製造販売後調査データ*<sup>2,3</sup> との比較を考慮し、同データの評価期間と同様の 1.5 年と設定した。</p> <p>*<sup>1</sup>: <a href="http://www.jacals.jp/team/schedule.html">http://www.jacals.jp/team/schedule.html</a> *<sup>2</sup>: 田村昌博, 田崎智子, 奥泉薫. 筋萎縮性側索硬化症に対するリルゾール（リルテック®錠 50）の使用成績調査. 診療と新薬. 2013;50:684-97. *<sup>3</sup>: 田村昌博, 田崎智子, 奥泉薫. 筋萎縮性側索硬化症に対するリルゾール（リルテック®錠 50）の特定使用成績調査（特別調査）. 診療と新薬. 2013;50:673-83.</p>

<目標症例数の根拠>

主に ALS 重症度分類 1,2 度の患者を対象とした国内臨床試験の安全性統合解析において、副作用発現率は 12%であった。本調査においても同程度の発現率であると仮定し、目標精度を臨床試験と同程度としたとき必要なサンプルサイズは 300 例となる。使用実態下では ALS 重症度分類 1,2 度に加え 3 度以上も対象になると想定され、1,2 度と 3 度以上の構成比を 1:1 と仮定した場合、安全性解析対象として計 600 例、解析除外例を 15%として、登録症例数を 700 例とした。

臨床試験成績より、本調査の脱落率（本剤投与中止も含めて）は年間約 10%と想定される。ALS 重症度分類 1, 2 の患者を 350 例登録した場合、1.5 年観察例は 300 例、5 年観察例は 208 例と予測される。

ALS 重症度分類 1,2 度の患者における本剤投与 5 年間の生存率（臨床的イベント①：死亡及び永続的な人工換気導入<sup>注</sup>）を Log-rank test を用いて、対照とするヒストリカルコントロールとの差を検出する。ALS 重症度分類が 1 及び 2 度の患者における 2 年生存率は既に公表されているヒストリカルコントロール\*の MRC SCORE=4 及び 5 の生存割合から 60%程度と予測され、本剤による生存期間延長を 0.5 年（ハザード比：HR=0.7）と仮定した場合、目標症例数は 188 例（検出力=0.8）となる。HR が 0.75 ~0.8 の場合でも、検出力=0.6~0.7 で対照との差が検出可能である。

また、臨床的イベント②については、上記ヒストリカルデータより 1.5 年間の非発現率は 40%程度と予測され、臨床的イベント①と同様の設定（ハザード比：HR=0.7、検出力=0.8）での必要症例数は 228 例となる。

注：気管切開を伴う人工換気導入

\*：熱田直樹，中村亮一，渡辺はづき，祖父江元．病態解明・新規治療を目指した神経疾患の患者レジストリシステム第 1 回 筋萎縮性側索硬化症:JaCALS Brain Nerve. 2014;66:1090-1096.

【節目となる予定の時期及びその根拠】

時期：安全性定期報告時，中間報告時並びに調査終了時

根拠：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】

節目となる時期に、以下の内容を含めた RMP の見直しを行う。

・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）の計画内容の変更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。350 症例の投与開始後 2 年間のデータが集積された時点で中間報告を、調査が終了した時点で最終報告を取り纏め、それらを速やかに医療従事者に情報提供する。

特定使用成績調査及び自発報告において急性腎不全等の重大な事象が認められた場合には、当該事象の発現までの経緯（臨床検査値異常を含む）を、情報提供資材等を通じて速やかに医療現場に提供する。

重大な事象が一定数集積された段階で、モニタリング方法の適切性について再検討を行う。



### 3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）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	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供。	
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（筋萎縮性側索硬化症）	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群），肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸），血小板減少・顆粒球減少，播種性血管内凝固症候群（DIC），急性肺障害，横紋筋融解症，ショック・アナフィラキシー，ALS 重症度分類 3 度以上の患者及び呼吸機能が低下した患者への投与</p> <p><b>【目的】</b> 本剤の安全性の包括的な情報，安全性検討事項の発現状況，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>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ALS の適応追加承認後に MR が資材の提供及び説明を行う。</li> </ul> <p><b>【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】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用の発現状況等を踏まえて，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には，適宜資材の改訂，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。</li> <li>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時，中間報告時，再審査申請時</li> </ul>
患者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（筋萎縮性側索硬化症）	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群），肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸），血小板減少・顆粒球減少，播種性血管内凝固症候群（DIC），急性肺障害，横紋筋融解症，ショック・アナフィラキシー，ALS 重症度分類 3 度以上の患者及び呼吸機能が低下した患者への投与</p> <p><b>【目的】</b> 安全性検討事項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>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ALS の適応追加承認後に MR が提供，説明し，資材の活用を依頼する。</li> </ul> <p><b>【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】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用の発現状況等を踏まえて，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には，適宜資材の改訂，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。</li> <li>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時，中間報告時，再審査申請時</li> </ul>
在宅投与に関する安全性対策	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群），肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸），血小板減少・顆粒球減少，播種性血管内凝固症候群（DIC），急性肺障害，横紋筋融解症，ショック・アナフィラキシー</p> <p><b>【目的】</b> 本剤は医療機関での投与を原則とするものの，病態の進行に伴って在宅での投与が必要と</p>

なる状況が生じると想定される。在宅投与時の本剤の適正使用を確実にし、患者の安全性を確保することを目的とする。

**【具体的な方法】**

- ・医療従事者向け資材（在宅診療の手引き）の作成と提供：在宅投与に関わる医師及び訪問看護師等の医療従事者に対し、適正使用ガイドと併せて在宅診療の手引きの提供及び説明を行い、医療従事者の理解が得られたことを確認する。
- ・在宅投与に関する要件の設定
  1. 専門医（十分な ALS に対する治療経験を有し、ALS の診断が可能である医師）が通院困難と判断する患者に限定すること。また、在宅投与の対象となる患者及びその家族に対して、担当医師により予想される副作用等について十分な説明を行い、理解を得ること。
  2. 本剤投与の第 1 クールは、必ず医療施設にて投与することとし、第 2 クール以降、在宅投与となる場合は、各クールの投与開始時に、腎機能、肝機能及び血液学的検査項目を含む血液検査を実施するとともに、医師が診察して禁忌、慎重投与への該当性を確認した上で投与の可否を判断すること。
  3. 在宅医が投与する場合には、専門医との連携体制を構築すること。また、患者の状態に応じて入院等の処置が可能な体制を確保すること。

## 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（筋萎縮性側索硬化症）	該当せず	承認日から6ヵ月後	終了	作成済(2016年2月提出)
特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）	350例/700例	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 安全性定期報告書提出時</li> <li>・ 350例の2年間の情報集積時</li> <li>・ 調査終了時</li> </ul>	実施中	安全性定期報告時  350例の2年間の情報集積時 終了時

### 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
特定使用成績調査（筋萎縮性側索硬化症）	350例/700例	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 安全性定期報告書提出時</li> <li>・ 350例の2年間の情報集積時</li> <li>・ 調査終了時</li> </ul>	実施中	安全性定期報告時  350例の2年間の情報集積時 終了時

### 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（筋萎縮性側索硬化症）	承認日から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(筋萎縮性側索硬化症)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性定期報告書提出時</li> <li>・中間報告時</li> <li>・再審査申請時</li> </ul>	実施中
患者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供(筋萎縮性側索硬化症)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性定期報告書提出時</li> <li>・中間報告時</li> <li>・再審査申請時</li> </ul>	実施中
在宅投与に関する安全性対策	<ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性定期報告書提出時</li> <li>・中間報告時</li> <li>・再審査申請時</li> </ul>	実施中