

ムルプレタ[®]錠 3mg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関する権利及び内容についての責任は、塩野義製薬株式会社にあります。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。

塩野義製薬株式会社

®：登録商標

ムルプレタ錠 3mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ムルプレタ錠 3mg	有効成分	ルストロンボパグ
製造販売業者	塩野義製薬株式会社	薬効分類	873399
提出年月		平成28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
血栓症, 血栓塞栓症	2	骨髄レチクリン増生, 骨髄線維化	2	再投与時の安全性	4
		骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍の進行	3		
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					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		8

↓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		
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成, 配布		8

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

平成 28 年 8 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：大阪府中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

氏名：塩野義製薬株式会社

代表取締役社長 手代木 功

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	2015年9月28日	薬効分類	873399
再審査期間	8年	承認番号	22700AMX01004000
国際誕生日	2015年9月28日		
販売名	ムルプレタ錠 3mg		
有効成分	ルストロンボパグ		
含量及び剤型	1錠中に、ルストロンボパグ 3 mg を含有するフィルムコーティング錠		
用法及び用量	通常、成人にはルストロンボパグとして 3 mg を 1 日 1 回、7 日間経口投与する。		
効能又は効果	待機的な観血の手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善		
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： 2015年10月30日
変更内容の概要： 1. <u>追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動として実施された市販直後調査に関する記載を削除</u> 2. <u>追加の医薬品安全性監視活動として計画した使用成績調査の調査期間の決定及び観察期間の修正</u>
変更理由： 1. <u>市販直後調査を終了したため</u> 2. <u>使用成績調査の実施計画書提出のため</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	
血栓症，血栓塞栓症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の薬理作用から，血小板数増加に伴う血栓症，血栓塞栓症の発症が懸念される。</p> <p>慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした国内第2相臨床試験及び第3相臨床試験では，因果関係が否定できない副作用として腸間膜静脈血栓症 0.6% (1/157 例)，門脈血栓症 1.3% (2/157 例) が認められた。</p> <p>以上より，重要な特定されたリスクであると判断した。</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（重点調査項目に設定） <p>【選択理由】</p> <p>上記医薬品安全性監視活動によって，血栓症，血栓塞栓症の発現状況を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「用法・用量に関連する使用上の注意」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項で注意喚起する。・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（適正使用ガイド）の作成，配布 <p>【選択理由】</p> <p>血栓症，血栓塞栓症に関する情報を医療関係者に提供し，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	
骨髄レチクリン増生，骨髄線維化	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤を含むトロンボポエチン受容体作動薬には，骨髄のレチクリン線維の形成及び線維化を進行させる可能性がある。</p> <p>しかし，慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした国内第2相臨床試験及び第3相臨床試験では，骨髄レチクリン増生及び骨髄線維化は報告されていない。また，慢性免疫性血小板減少症患者を対象とした海外臨床試験において，長期使用（321 日間）した1例に骨髄レチクリン線維症の発現が報告されたが，本剤投与開始前に骨髄生検を実施していなかったこと，また，他のトロンボポエチン受容体作動薬の投与歴があったことから，因果関係は明確でなかった。</p> <p>以上，現時点では慢性肝疾患による血小板減少患者において骨髄レチクリン増生，骨髄線維化</p>

	<p>は認められておらず、慢性免疫性血小板減少症患者において発症した1例も本剤との因果関係が明確でなかったことから、潜在的リスクであると判断した。</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>上記医薬品安全性監視活動によって、骨髓線維化の発現状況を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「その他の注意」の項で注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布 <p>【選択理由】</p> <p>骨髓線維化に関する情報を医療関係者に提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>骨髓異形成症候群等の血液悪性腫瘍の進行</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>トロンボポエチン受容体作動薬には既存の骨髓異形成症候群等の血液悪性腫瘍を進行させる可能性があることが知られている。</p> <p>しかし慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした国内第2相臨床試験及び第3相臨床試験において、骨髓異形成症候群等の血液悪性腫瘍の患者は除外していたため、現時点では本剤と骨髓異形成症候群等の血液悪性腫瘍進行との関連を裏付ける情報はないことから、潜在的リスクとした。</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>上記医薬品安全性監視活動によって、骨髓異形成症候群等の血液悪性腫瘍の進行の発現状況を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「その他の注意」の項で注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布

	<p>【選択理由】 骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍の進行に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
--	--

重要な不足情報	
再投与時の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由： 臨床試験において、本剤を再投与した場合の安全性は検討されておらず、慢性肝疾患患者で本剤の再投与が実施されたのは、血小板数がベースライン値まで復帰した後に、再度本剤を投与された1例のみであることから、再投与時の安全性については、重要な不足情報とした。</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】 上記医薬品安全性監視活動によって、本剤を再投与した場合の安全性に係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、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で注意喚起する。 ・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（適正使用ガイド）の作成，配布 <p>【選択理由】 本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていないとの情報を医療関係者に提供し、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	
	有効性に関する検討事項とした理由： 製造販売後の使用実態下における有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 製造販売後の使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集する。

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： 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	
使用成績調査	
<p>【安全性検討事項】</p> <p>重要な特定されたリスク：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血栓症，血栓塞栓症 <p>重要な潜在的リスク：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・骨髄レチクリン増生，骨髄線維化 ・骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍の進行 <p>重要な不足情報：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・再投与時の安全性 <p>【目的】</p> <p>使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集することを目的とする。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：<u>2016年10月～2021年5月</u></p> <p>登録期間：<u>2016年10月～2020年9月</u></p> <p>目標症例数：1000例</p> <p>実施方法：中央登録方式</p> <p>観察期間：標準的な観察期間は本剤の初回投与開始から2ヵ月とする。ただし，初回投与開始日から6ヵ月以内に再投与[※]が実施された場合は，再投与開始日から更に2ヵ月間観察を行う。また，6ヵ月以内に2回以上の再投与が実施された場合，各々の再投与開始日から2ヵ月間観察を行う。</p> <p style="text-align: center;"><u>※ 再投与：本剤の直近の投与開始日を1日目として10日目以降に本剤を再び投与すること</u></p> <p>重点調査項目：血栓症，血栓塞栓症の発現状況</p> <p>【目標症例数の設定根拠】</p> <p>目標症例数：von Herbay らの報告をもとに，慎重投与としている「血栓症，血栓塞栓症を有する患者又はそれらの既往を有する患者」，「門脈血流が遠肝性患者」の患者集団が少なくとも10.8%収集されると仮定し，これらの患者集団での血栓関連有害事象発現率が治験時の3倍以上に上昇した場合に，有意な発現率の上昇として検出（片側有意水準2.5%，検出力80%）するために必要な症例数は969例と算出されたことから，本調査の目標症例数は1000例と設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 ・調査終了時（最終解析）：本調査に登録されたすべての患者の観察期間が終了し，データが固定した段階で最終解析を実施する。 <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">・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査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。
--	--

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」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，配布	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>重要な特定されたリスク：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血栓症，血栓塞栓症 <p>重要な潜在的リスク：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・骨髄レチクリン増生，骨髄線維化 ・骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍の進行 <p>重要な不足情報：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・再投与時の安全性 <p>【目的】</p> <p>本剤の有効性及び安全性の包括的な情報，副作用の早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供することを目的とする。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・企業ホームページに掲載する。 ・納入時及び適正使用ガイドの改訂時に医薬情報担当者が提供・説明し，資材の活用を依頼する。 <p>【節目となる予定の時期，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】</p> <p>安全性定期報告時に副作用の発現状況等を確認し，リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合，新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，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。</p>

5. 医薬品安全性監視計画，有効性に対する調査・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	販売開始より6ヵ月後	<u>終了</u>	<u>作成済み</u> (2016年7月提出)
使用成績調査	1000例/1000例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	<u>2016年10月</u> <u>開始予定</u>	調査開始から6年後（最終報告書作成時）

5.2 有効性に関する調査

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	1000例/1000例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	<u>2016年10月</u> <u>開始予定</u>	調査開始から6年後（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		
添付文書による情報提供及び注意喚起		
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	販売開始より6ヵ月後	<u>終了</u>
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布	安全性定期報告時	<u>実施中</u>