

カーバグル分散錠 200mg 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株式会社ポーラファルマにあります。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。

株式会社ポーラファルマ

カーバグル分散錠 200mg に係る

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	カーバグル分散錠 200mg	有効成分	カルグルミン酸
製造販売業者	株式会社ポーラファルマ	薬効分類	873999
提出年月		平成 28 年 12 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
該当なし	3	心臓弁膜症、血栓症	3	長期投与時の安全性	4
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		
市販直後調査		6
製造販売後臨床試験		6
使用成績調査(全例調査)		6
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
製造販売後臨床試験		8
使用成績調査(全例調査)		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		9
追加のリスク最小化活動		
市販直後調査による情報提供		9
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供		9

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 12 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都品川区西五反田 8-9-5

氏 名 : 株式会社ポーラファルマ

代表取締役社長 稲岡 靖規 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	平成 28 年 9 月 28 日	薬効分類	873999
再審査期間	10 年	承認番号	22800AMX00708000
国際誕生日	2003 年 1 月 24 日		
販売名	カーバグル分散錠 200mg		
有効成分	カルグルミン酸		
含量及び剤型	1 錠中にカルグルミン酸を 200mg 含有する分散錠		
用法及び用量	通常、1 日に体重 kg あたり 100mg～250mg より開始し、1 日 2～4 回に分けて、用時、水に分散して経口投与する。その後は患者の状態に応じて適宜増減する。		
効能又は効果	下記疾患による高アンモニア血症 ・ N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症 ・ イソ吉草酸血症 ・ メチルマロン酸血症 ・ プロピオン酸血症		

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。 ・ 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤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	再審査期間中。

変更の履歴
前回提出日 該当せず
変更内容の概要： 該当せず
変更理由： 該当せず

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
心臓弁膜症、血栓症
重要な潜在的リスクとした理由： 雌雄ラットを用いた2年間反復投与がん原性試験において、ヒトに1日250mg/kgを投与した場合の曝露量（AUC）の約1.7～1.8倍以上の曝露量で、心臓における弁粘液腫様変化及び僧帽弁血栓症の発現頻度の増加及び増悪、血栓に起因する腎梗塞が報告されている。国内臨床試験（PRN102-P3-01）、外国のレトロスペクティブ研究及び海外製造販売後データにおいて、本剤投与に起因すると考えられる心臓の弁膜症や血栓症の発現は認められていないが、当該事象の発現は致死的な転帰にいた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 1. 市販直後調査 2. 使用成績調査（全例調査） 3. 製造販売後臨床試験 【選択理由】 市販直後調査、製造販売後臨床試験及び全例調査を通じて心臓弁膜症、血栓症の発現状況を確認する。
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、「使用上の注意」の「その他の注意」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. 市販直後調査による情報提供 2. 医療従事者向け資材の作成と提供 【選択理由】 医療関係者に対し情報を提供し、適正な使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報

長期投与時の安全性

重要な不足情報とした理由：

本剤は、実臨床において、特に NAGS 欠損症においては長期間使用することが想定されている。イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症及びプロピオン酸血症においては、間欠投与が想定されるものの、長期投与される可能性がある。国内臨床試験（PRN102-P3-01）では4症例に4～6日間の投与が行われたのみであり、臨床試験において検討された例数及び投与期間が限られていることから、国内における長期投与時の安全性に関する情報が得られていないため。

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
 1. 使用成績調査（全例調査）

【選択理由】

国内における長期投与時の安全性を確認するため選択した。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

なし

【選択理由】

現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られたら検討する。

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： 国内臨床試験は4症例を対象に実施されたのみで、日本人における有効性に関わる情報が限られていたため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査（全例調査）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用実態下における安全性及び有効性の把握を目的とし、使用成績調査（全例）を実施する。

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	
市販直後調査	
	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
製造販売後臨床試験	
	<p>【目的】 NAGS 欠損症及び有機酸代謝異常症による高アンモニア血症患者を対象に、引き続き本剤の有効性及び安全性を検討する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：製造販売承認取得日から各実施医療機関で処方可能となる日まで 観察期間：製造販売承認取得日から各実施医療機関で処方可能となる日まで 調査予定症例数：3 症例 実施方法：PRN102-P3-01 試験より継続して治療を要する患者に対して、本剤の製造販売承認取得日より各実施医療機関で処方可能となる日まで観察する。</p> <p>【実施計画の根拠】 PRN102-P3-01 試験の終了する本剤製造販売承認取得日から本剤が各実施医療機関で処方可能となる日まで、継続的治療を要する患者における安全性及び有効性を評価するため。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 試験終了時及び安全性定期報告時 【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】 節目となる時期に医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p>
使用成績調査（全例調査）	
	<p>【安全性検討事項】 ・心臓弁膜症、血栓症 ・長期投与時の安全性</p> <p>【目的】 使用実態下での安全性及び有効性の把握</p>

【実施計画案】

実施期間：販売開始から9年間（登録期間は販売開始から8年間）

目標症例数：本剤が投与された全症例

実施方法：全例調査方式にて実施する。観察期間は投与開始から終了まで。

【実施計画の根拠】

観察期間：本剤の開始から終了まで。

調査期間：調査期間は販売開始から9年間（登録は販売開始から8年間）とする。

目標症例数：本剤は、希少疾病用医薬品の指定を受けており、本調査の対象となる患者数は極めて少数である。また、日本人での投与経験も極めて限られているため、本剤が投与された全症例を調査対象とする。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時、再審査申請時。安全性情報及び有効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、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・新たな安全性検討事項の有無を含めて、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、リスク最小化計画の策定要否について検討を行う。
- ・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

製造販売後臨床試験	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項の「製造販売後臨床試験」を参照。
使用成績調査（全例調査）	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項の「使用成績調査（全例調査）」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	
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	
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（適正使用ガイド）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 心臓弁膜症、血栓症</p> <p>【目的】 本剤の安全性の包括的な情報及び上記の安全性検討事項に該当する事象（心臓弁膜症、血栓症）の早期検出のための情報を提供し、適正な使用に関する理解を促す。</p> <p>【具体的な方法】 納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。</p> <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】 節目となる予定の時期：安全性定期報告時 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：必要が認められた場合は、資材の改訂、情報提供手段等の変更、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
製造販売後臨床試験	3例	試験終了時及 び安全性定期 報告時	製造販売承認 取得日より各 実施医療機関 で処方可能と なる日まで実 施	試験終了後
使用成績調査（全例調査）	本剤が投与された全症 例	・安全性定期報 告時 ・再審査申請時	販売開始時よ り実施予定	・安全性定期 報告書作成時 ・再審査申請 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
製造販売後臨床試験	3例	試験終了時及び 安全性定期報告時	製造販売承認 取得日より各 実施医療機関 で処方可能と なる日まで実 施	試験終了後
使用成績調査（全例調査）	本剤が投与された全症 例	・安全性定期報 告時 ・再審査申請時	販売開始時よ り実施予定	・安全性定期 報告書作成時 ・再審査申請 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		
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の作成と提供	安全性定期報告時	販売開始時より実施予定