

ビムパット錠50mg
ビムパット錠100mg

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ユーシービー
ジャパン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。

ユーシービージャパン株式会社

ビムパット錠 50mg、ビムパット錠 100mg に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ビムパット錠50mg ビムパット錠100mg	有効成分	ラコサミド
製造販売業者	ユーシービージャパン株式会社	薬効分類	抗てんかん剤
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
心電図 PR 延長関連事象(房室ブロック、徐脈、失神等)	1	自殺行動、自殺念慮	3	該当なし	4
中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)	1				
薬剤性過敏症症候群	2				
無顆粒球症	2				
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	
開発から製造販売後までの一貫した安全対策を行うため、自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される安全性情報(有害事象)について総合的かつ統一的に評価検討し、薬剤の安全性プロファイルについて継続的にモニタリングを行う。	6
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	6
使用成績調査	6
製造販売後臨床試験	7
3. 有効性に関する調査・試験の概要	
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	
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	9
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査	9

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12月19日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都新宿区西新宿八丁目17番1号

氏名：ユーシービージャパン株式会社

代表取締役社長 神原 政信

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	2016年7月4日	薬効分類	871139
再審査期間	8年	承認番号	1：22800AMX00432000 2：22800AMX00433000
国際誕生日	2008年8月29日		
販売名	1：ビムパット錠 50 mg 2：ビムパット錠 100 mg		
有効成分	ラコサミド		
含量及び剤型	1：含量：1錠中にラコサミド 50 mg 含有 剤型：フィルムコート錠 2：含量：1錠中にラコサミド 100 mg 含有 剤型：フィルムコート錠		
用法及び用量	別紙のとおり		
効能又は効果	別紙のとおり		
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	再審査期間中		

変更の履歴

前回提出日

2016年7月12日

変更内容の概要：

2. 医薬品安全性監視計画の概要 追加の医薬品安全性監視活動

・市販直後調査の実施期間

【変更前】実施期間：販売開始日から6ヶ月間

【変更後】実施期間：2016年8月31日～2017年2月28日

・使用成績調査の調査期間

【変更前】調査期間：4年間

【変更後】調査期間：2017年4月～2022年4月

変更理由：

使用成績調査の実施計画を策定したため。また、市販直後調査については実施期間を明記した。

別紙

〔用法及び用量〕

通常、成人にはラコサミドとして1日100mgより投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を1日200mgとするが、いずれも1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日400mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として100mg以下ずつ行うこと。

〔効能又は効果〕

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法

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	
心電図 PR 延長関連事象（房室ブロック、徐脈、失神等）	
重要な特定されたリスクとした理由：	<p>日中国際共同第Ⅲ相試験及びそれに続く長期継続投与試験において、心電図 PR 延長の副作用は認められていない。心電図 PR 延長関連事象の副作用の発現率は、第一度房室ブロック 0.8%（4/527 例）及び徐脈 0.2%（1/527 例）であった。また、本第Ⅲ相臨床試験におけるベースラインからの平均 PR 間隔の変化量は、プラセボ群 -2.2ms、ラコサミド 200mg/日群 0.6ms、400mg/日群 4.0ms であった。</p> <p>海外の部分発作を対象としたプラセボ対照試験において、心電図 PR 延長関連事象の副作用の発現率は、第一度房室ブロック、期外収縮、心電図 PR 延長の各 0.1%（1/944 例）であった。また、本海外プラセボ対照試験において、ラコサミド群で、ベースラインからの平均 PR 間隔の変化量が用量依存的に増加した（プラセボ群 -0.3ms、ラコサミド 200mg/日群 1.4ms、400mg/日群 4.4ms、600mg/日群 6.6ms）。海外の健康成人男性及び女性被験者を対象とした第Ⅰ相試験において、プラセボ群に比べ各ラコサミド投与群では用量依存的に PR 間隔の延長が認められた。</p> <p>非臨床試験において、ラコサミドは心臓のナトリウムチャンネル阻害作用が認められている。</p> <p>海外の市販後では、房室ブロック、徐脈、心房細動/心房粗動等の心臓障害に関する有害事象が報告がされている。</p>
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	<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. 市販直後調査2. 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>国内における使用実態下での心電図 PR 延長関連事象（房室ブロック、徐脈、失神等）の発現頻度、発現状況を詳細に把握する。</p>
リスク最小化活動の内容及びその選択理由：	<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【使用上の注意】「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項にPR間隔の延長、房室ブロック、失神、徐脈等の心臓系の副作用について記載して注意喚起する。更に、患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。・追加のリスク最小化活動として、市販直後調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>心電図 PR 延長関連事象（房室ブロック、徐脈、失神等）に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>
中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）	
重要な特定されたリスクとした理由：	<p>日本及び中国で実施された第Ⅲ相臨床試験、及び海外の部分発作を対象としたプラセボ対照試験において、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）は報告されていない。しかしながら、海外の市販後では関連性が否定できない症例が報告されていること、及び事象の重篤性を勘案したため。</p>
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	<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. 市販直後調査2. 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>国内における使用実態下での中毒性表皮壊死融解症及び皮膚粘膜眼症候群の発現頻度、発現状況を詳細に把握</p>

	<p>握する。</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【使用上の注意】「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに重大な副作用として記載し注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、市販直後調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>中毒性表皮壊死融解症及び皮膚粘膜眼症候群に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>
薬剤性過敏症症候群	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>日本及び中国で実施された第Ⅲ相臨床試験、及び海外の部分発作を対象としたプラセボ対照試験において、薬剤性過敏症症候群は報告されていない。しかしながら、海外の市販後では関連性が否定できない症例が報告されていること、及び事象の重篤性を勘案したため。</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. 市販直後調査 2. 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>国内における使用実態下での薬剤性過敏症症候群の発現頻度、発現状況を詳細に把握する。</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【使用上の注意】「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに重大な副作用として記載し注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、市販直後調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>薬剤性過敏症症候群に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>
無顆粒球症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>日本及び中国で実施された第Ⅲ相臨床試験、及び海外の部分発作を対象としたプラセボ対照試験において、無顆粒球症は報告されていない。しかしながら、海外の市販後では関連性が否定できない症例が報告されていること、及び事象の重篤性を勘案したため。</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. 市販直後調査 2. 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>国内における使用実態下での無顆粒球症の発現頻度、発現状況を詳細に把握する。</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【使用上の注意】「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに重大な副作用として記載し注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、市販直後調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>無顆粒球症に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>

重要な潜在的リスク

自殺行動、自殺念慮

重要な潜在的リスクとした理由：

日中国際共同第Ⅲ相試験及びそれに続く長期継続投与試験における自殺行動、自殺念慮の副作用の発現率は、自殺企図 0.2% (1例/527例)、自殺念慮 0.4% (2例/527例)であった。

海外の部分発作を対象としたプラセボ対照試験における自殺行動、自殺念慮の副作用の発現率は、希死念慮を有するうつ病 0.1% (1/944例)であった。

複数の抗てんかん薬^{注1)}について評価したFDAによるメタ解析によると (US FDA report, 2008)、全ての抗てんかん薬群において自殺リスクの増加が示されている。自殺関連事象の発現率は抗てんかん薬群で 1,000患者あたり 4.3、プラセボ群で 2.2、オッズ比は 1.80 [95%CI : 1.2~2.7]であった。抗てんかん薬と自殺の関連メカニズムは特定されていない。

ラコサミドでも他の抗てんかん薬と同様のメカニズムが想定される。

海外の市販後では、自殺企図、自殺念慮等の有害事象が報告されている。

^{注1)}抗てんかん薬 (ラコサミドは含まない)；

カルバマゼピン、ジバルプロエックス・ナトリウム (バルプロ酸とバルプロ酸塩の 1 : 1 の配合剤)、フェルバマート、ラモトリギン、ガバペンチン、レベチラセタム、オクスカルバゼピン、プレガバリン、チアガビン、トピラマート、ゾニサミド

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. 市販直後調査
 2. 使用成績調査

【選択理由】

国内における使用実態下での自殺関連事象の発現頻度、発現状況を詳細に把握する。

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【使用上の注意】「重要な基本的注意」の項に自殺企図、自殺念慮を記載して注意喚起する。更に、患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。
- ・追加のリスク最小化活動として、市販直後調査を実施する。

【選択理由】

自殺関連事象に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。

重要な不足情報

該当なし

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： 国内臨床試験において、有効性に関する情報は限定的であり、使用実態下での有効性を確認する必要がある。
	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： 使用実態下での有効性を確認することを目的とし、使用成績調査において、安全性に関する評価を行うとともに、有効性の情報も入手する。

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： 開発から製造販売後までの一貫した安全対策を行うため、自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される安全性情報（有害事象）について総合的かつ統一的に評価検討し、薬剤の安全性プロファイルについて継続的にモニタリングを行う。	
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	<p>本剤の承認取得に伴い、医療機関に対し、確実な情報提供及び注意喚起を実施し、診療における本剤の適正使用に関する理解を促進するとともに、製造販売後の使用実態下における重篤な副作用及び感染症（以下「副作用等」という。）の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施することにより、副作用等の被害を最小限にすることを主な目的とする。</p> <p>実施期間：<u>2016年8月31日～2017年2月28日</u> 評価、報告の予定時期：<u>2017年4月</u></p>
使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 心電図 PR 延長関連事象（房室ブロック、徐脈、失神等）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、薬剤性過敏症症候群、無顆粒球症、自殺行動、自殺念慮</p> <p>【目的】 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>【実施計画案】 目標症例数：3,000 例（安全性解析対象） 調査期間：<u>2017年4月～2022年4月</u> 調査方法：中央登録方式 重点調査項目：なし 観察期間：52 週間（規定の観察時期：16 週、52 週） 対象患者：「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法」のため、新たに本剤を投与開始した患者</p> <p>【実施計画の根拠】 国内臨床試験において重大な問題となる副作用等は認められなかったが、症例数が少なく、副作用の発現状況の把握が不十分であった可能性もあることから、製造販売後の使用実態下での副作用等の発現状況を確認する必要があると考え計画した。 [観察期間]：承認申請時の評価資料として使用した試験において、増量期間（4 週間）+評価期間（12 週間）の観察期間を設定していたため、その比較が可能となるよう 16 週間と設定した。 それに加え、1 年間の安全性を確認できるよう、52 週間を設定した。 [目標症例数]：日本及び中国で実施された第Ⅲ相臨床試験において心電図 PR 延長の副作用は認められていないが、海外の部分発作を対象としたプラセボ対象試験においての発現率は 0.1%であった。心電図 PR 延長の副作用率を 0.1%とすると、95 %の確率で少なくとも 1 件検出可能な症例数として 3,000 例と設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・安全性定期報告時及び目標症例数到達時点。安全情報について包括的な検討を行うため。</p> <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】 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（以下、RMP）の見直しを行う。 ・副作用の発現状況、好発時期、リスク要因により、新たな安全性の懸念あるいは既知の安全性の懸念に対する新たな側面が明らかになった場合には、添付文書の改訂要否を検討する。 ・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。</p>

製造販売後臨床試験

【安全性検討事項】

長期投与時の安全性及び忍容性

【目的】

承認申請のために実施した継続投与試験にて本剤の投与を継続している被験者への倫理的配慮及び長期使用における安全性及び容認性の検討を目的とする。

【実施計画案】

目標症例数：82例

調査期間：本剤の日本での製造販売承認日から約6ヵ月後まで

【実施計画の根拠】

本試験は、承認申請のために実施した継続投与試験に参加中の被験者を対象とし、製造販売承認日以降に速やかに投与を終了する予定であるが、投与終了後の終了時検査や後観察の実施期間を考慮し、「製造販売承認日の約6ヵ月後」までを試験実施期間とした。目標例数は、当該治験での投与継続症例数82例（2016年5月30日現在）とした。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・日本での製造販売承認日後6ヵ月以内に観察を終了し、治験総括報告書を作成する。
- ・安全性情報について包括的な検討を行うため、安全性定期報告時に集計解析を実施する。

【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】
試験終了時に医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

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 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	
	<p>本剤の承認取得に伴い、医療機関に対し、確実な情報提供及び注意喚起を実施し、診療における本剤の適正使用に関する理解を促進するとともに、製造販売後の使用実態下における重篤な副作用及び感染症（以下「副作用等」という。）の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施することにより、副作用等の被害を最小限にすることを主な目的とする。</p> <p>実施期間：<u>2016年8月31日～2017年2月28日</u> 評価、報告の予定時期：<u>2017年4月</u> 情報提供：中間及び調査終了時実施予定</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				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び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	該当せず	<u>2017年2月</u>	<u>販売開始時より 実施中</u>	<u>2017年4月</u>
使用成績調査	3,000例	安全性定期報告時 再審査申請時	<u>2017年4月より 開始予定</u>	再審査申請時
製造販売後臨床試験	82例	安全性定期報告時 治験総括報告書作成時	承認時より継続	最終症例の投与 終了後

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	3,000 例	安全性定期報告時 再審査申請時	<u>2017年4月より</u> 開始予定	再審査申請時

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	<u>2017年2月</u>	<u>販売開始時より実施中</u>