

ルプキネスカプセル 7.9 mg

に係る

医薬品リスク管理計画書

大塚製薬株式会社

(別紙様式2)

ルプキネスカプセル 7.9 mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ルプキネスカプセル 7.9 mg	有効成分	ボクロスポリン
製造販売業者	大塚製薬株式会社	薬効分類	87 3999
提出年月日		2025 年 4 月 15 日	

1.1 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
重篤な感染症（日和見感染症を含む）	心血管系事象	妊娠及び授乳中の投与における安全性
腎毒性	神経毒性	
	電解質異常（低マグネシウム、高カリウム）	
	耐糖能異常	
	長期使用に伴う悪性腫瘍	

1.2 有効性に関する検討事項

[なし](#)

↓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

[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

[市販直後調査](#)

[一般使用成績調査](#)

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

[なし](#)

↓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

[通常のリスク最小化活動](#)

追加のリスク最小化活動

[市販直後調査による情報提供](#)

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式1)

医薬品リスク管理計画書

会社名： 大塚製薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	2024年9月24日	薬効分類	87 3999
再審査期間	10年	承認番号	30600AMX00259000
国際誕生日	2021年1月22日		
販売名	ルプキネスカプセル 7.9 mg		
有効成分	ボクロスポリン		
含量及び剤形	1カプセル中にボクロスポリンとして7.9 mgを含有する淡黄赤色～黄赤色の軟カプセル		
用法及び用量	通常，成人にはボクロスポリンとして1回 23.7 mgを1日2回経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果	ループス腎炎		
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： 2025 年 3 月 24 日
変更内容の概要： 2.医薬品安全性監視計画の概要：一般使用成績調査の実施計画書，実施要綱，登録票，調査票の提出（添付資料）。
変更理由： 改訂した一般使用成績調査の実施計画書，実施要綱，登録票，調査票を提出するため。

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	
重篤な感染症（日和見感染症を含む）	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤は免疫抑制剤であり，感染症に対し感受性を高め，日和見感染を起こす可能性がある。活動性ループス腎炎患者を対象とした主要な国際共同治験[AURORA 1 試験 及び AURA-LV 試験の本剤 23.7mg1 日 2 回投与群（本剤群）及びプラセボ群の統合解析。以下，「主要な国際共同治験」という。]において，感染症全体の有害事象発現割合は本剤群で 62.2%（166/267），プラセボ群で 54.9%（146/266）であった。 本剤群の 5%以上に発現し，かつその頻度がプラセボ群と比べて 1%以上高かった感染症は，尿路感染，ウイルス性上気道感染，帯状疱疹，胃腸炎，及びインフルエンザであった。重篤な感染症は，本剤群の 10.1%（27/267）及びプラセボ群の 10.2%（27/266）に発現し，最も多く報告されたものは肺炎（本剤群 4.1%，11/267 vs. プラセボ群 3.8%，10/266），次いで胃腸炎（本剤群 1.5%，4/267 vs. プラセボ群 0.4%，1/266），尿路感染（本剤群 1.1%，3/267 vs. プラセボ群 0.4%，1/266）であった。致死的な感染症は，本剤群の 0.7%（2/267）及びプラセボ群の 0.8%（2/266）に発現した。 AURORA 1 試験で 52 週間の治験薬投与完了後さらに最長 24 ヶ月間投与を継続した国際共同治験（AURORA 2 試験）では，重篤な感染症は本剤群 6.9%（8/116），プラセボ群 8.0%（8/100）に発現した。 重篤な感染症の発現により，本剤の投与中止や重篤又は致死的な転帰に至ることがあることから，重要な特定されたリスクとした。
	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 【選択理由】 使用実態下における重篤な感染症の発現状況を把握するため。副作用の発現において，著しい頻度の増加傾向等，新たな安全性の懸念が認められた場合，医薬品安全性監視活動の内容を見直す。
	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，電子化された添付文書（以下，「電子添文」）の「警告」，「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項，並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 感染症の発現に関して医療関係者及び患者に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促す。

腎毒性	
	重要な特定されたリスクとした理由： 腎毒性はカルシニューリン阻害薬共通の副作用であり，レニン，アンギオテンシン及びエンドセリン系の活性化と，交感神経活動の増加により，糸球体の輸入細動脈収縮，腎間質線維化等を促進すると考えられる。 主要な国際共同治験において，本剤群における発現頻度がプラセボ群と比べて 1%以上高かった腎毒性関連有害事象は，eGFR 減少（26.2%, 70/267 vs. 9.4%, 25/266），腎機能障害（5.6%, 15/267 vs. 2.6%, 7/266），急性腎障害（3.4%, 9/267 vs. 0.8%, 2/266）及び高カリウム血症（1.9%, 5/267 vs. 0.8%, 2/266）であった。重篤な有害事象は，本剤群の 5.2%（14/267）及びプラセボ群の 3.4%（9/266）に報告された。 用量調整（用量減量又は投与中断）に至った主な腎毒性関連有害事象は，eGFR 減少（本剤群 23.6%, 63/267 vs. プラセボ群 6.8%, 18/266），腎機能障害（本剤群 3.0%, 8/267 vs. プラセボ群 0.8%, 2/266）及び急性腎障害（本剤群 0.7%, 2/267 vs. プラセボ群 0%, 0/266）であった。投与中止に至った主な腎毒性関連有害事象は，eGFR 減少（本剤群 3.7%, 10/267 vs. プラセボ群 1.9%, 5/266）及び腎機能障害（本剤群 1.9%, 5/267 vs. プラセボ群 1.5%, 4/266）であった。 AURORA 2 試験では，本剤との関連が強い腎毒性の徴候は認められていない。AURORA 2 試験開始時からの eGFR 値を経時的に評価したところ，12～27 カ月目の平均 eGFR 値は概ね安定しており，それ以降に平均 eGFR 値が本剤群では増加したのに対し，プラセボ群では減少したことから，一部のプラセボ患者では疾患進行に関連して腎機能が悪化したことが反映されている可能性がある。 腎毒性の発現により，本剤の投与中止や重篤な転帰に至るおそれがあることから，重要な特定されたリスクとした。
	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 【選択理由】 使用実態下における腎毒性の発現状況を把握するため。副作用の発現において，著しい頻度の増加傾向又は予測できない転帰の集積等，新たな安全性の懸念が認められた場合，医薬品安全性監視活動の内容を見直す。
	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，電子添文の「効能又は効果に関連する注意」，「用法及び用量に関連する注意」，「重要な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「併用注意」，「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項，並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 腎毒性の副作用発現に関して医療関係者に情報提供を行い，適正使用の推進を図るため。

重要な潜在的リスク	
心血管系事象	
	重要な潜在的リスクとした理由： 高血圧はカルシニューリン阻害薬共通の副作用であり，血管収縮，交感神経興奮，及び腎臓によるナトリウム保持によって高血圧を誘発すると考えられる。高血圧は心血管系事象の発症に寄与する要因である。 主要な国際共同治験において，高血圧は本剤群の 19.1% (51/267) 及びプラセボ群の 8.6% (23/266) に報告された。高血圧の発現割合は，本剤投与開始後 4 週間以内が最高であり，その後低下した。重篤な高血圧は，本剤群の 1.9% (5/267) 及びプラセボ群の 0.4% (1/266) に発現した。 心血管系の致死転帰を含む有害事象発現は両投与群とも少なく，本剤群で 1.5% (4/267)，プラセボ群で 1.9% (5/266) であった。有害事象の曝露調整発現率 (EAIR) の解析では投与群間に統計学的有意差は示されず，全体の EAIR は本剤群よりもプラセボ群の方が高かった。AURORA 2 試験では本剤群に心血管系事象は認められず，プラセボ群に肺塞栓症 1% (1/100) が認められた。 心血管系事象の発現により，本剤の投与中止や重篤又は致死的な転帰に至るおそれがあることから，重要な潜在的リスクとした。
	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 ・ 追加の安全性監視活動として以下を実施する。 一般使用成績調査 【選択理由】 使用実態下における心血管系事象の発現状況（発現頻度，重篤性，発現時期，転帰，発現時の処置等）を把握するため。副作用の発現において，著しい頻度の増加傾向又は予測できない転帰の集積等，新たな安全性の懸念が認められた場合，医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動等の内容を見直す。
	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，電子添文の「用法及び用量に関連する注意」，「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項，並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 心血管系事象の発現に関して医療関係者に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促す。
神経毒性	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本剤を含む免疫抑制剤を投与されている患者において，神経毒性〔痙攣発作，振戦，可逆

	性後白質脳症症候群（PRES）等］が発現するリスクが高い。 主要な国際共同治験において、本剤群における発現頻度がプラセボ群と比べ 1%以上高かった神経毒性関連有害事象は、頭痛（15.0%, 40/267 vs. 8.3%, 22/266）、振戦（3.4%, 9/267 vs. 0.8%, 2/266）、痙攣発作（1.5%, 4/267 vs. 0%, 0/266）、ヘルペス後神経痛（2.2%, 6/267 vs. 0.8%, 2/266）、錯感覚（1.5%, 4/267 vs. 0.4%, 1/266）、感覚鈍麻（1.5%, 4/267 vs. 0%, 0/266）であった。AURORA 2 試験において、本剤群の発現頻度がプラセボ群よりも 1%以上高かった神経毒性関連有害事象は、頭痛（6.9%, 8/116 vs. 5.0%, 5/100）、感覚鈍麻（2.6%, 3/116 vs. 0%, 0/100）、浮動性めまい（1.7%, 2/116 vs. 1.0%, 1/100）であった。 神経毒性の発現により、本剤の投与中止や重篤な転帰に至るおそれがあることから、重要な潜在的リスクとした。 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 ・ 追加の安全性監視活動として以下を実施する。 一般使用成績調査 【選択理由】 使用実態下における神経毒性の発現状況（発現頻度、重篤性、発現時期、転帰、発現時の処置等）を把握するため。副作用の発現において、著しい頻度の増加傾向又は予測できない転帰の集積等、新たな安全性の懸念が認められた場合、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動等の内容を見直す。 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、電子添文の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 神経毒性の副作用発現に関して医療関係者に情報提供を行い、適正使用の推進を図るため。
電解質異常（低マグネシウム、高カリウム）	
	重要な潜在的リスクとした理由： 電解質異常（低マグネシウム、高カリウム）はカルシニューリン阻害薬投与に伴う副作用と考えられている。他のカルシニューリン阻害薬で電解質異常（低マグネシウム、高カリウム）の副作用が認められていることから重要な潜在的リスクとした。 主要な国際共同治験において、低マグネシウム血症及び高カリウム血症の有害事象の発現割合はそれぞれ、本剤群で 0.4%（1/267 例）及び 1.9%（5/267 例）、プラセボ群で 0.8%（2/266 例）及び 0.8%（2/266 例）であったが、いずれも非重篤であった。 AURORA 2 試験において、低マグネシウム血症及び高カリウム血症が本剤群で各 0.9%（1/116）発現し、プラセボ群ではいずれも 0.0%（0/100）であった。 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 ・ 追加の安全性監視活動として以下を実施する。 一般使用成績調査 【選択理由】 使用実態下における電解質異常（低マグネシウム，高カリウム）の発現状況（発現頻度，重篤性，発現時期，転帰，発現時の処置等）を把握するため。副作用の発現において，著しい頻度の増加傾向又は予測できない転帰の集積等，新たな安全性の懸念が認められた場合，医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動等の内容を見直す。
	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，高カリウムについては電子添文の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。低マグネシウムについては特段のリスク最小化活動はなし。 【選択理由】 高カリウムの副作用発現に関して医療関係者に情報提供を行い，適正使用の推進を図るため。低マグネシウムについては，現時点では本剤投与によるマグネシウム減少の発現リスクについては明確ではないため，電子添文での注意喚起は行わず，製造販売後の発現状況に応じて，注意喚起の必要性を検討する。
耐糖能異常	
	重要な潜在的リスクとした理由： 耐糖能異常はカルシニューリン阻害薬投与に伴う副作用と考えられている。他のカルシニューリン阻害薬で耐糖能異常の副作用が認められていることから重要な潜在的リスクとした。 主要な国際共同治験において，糖尿病及び高血糖の有害事象の発現割合はそれぞれ，本剤群で 0.4%（1/267 例）及び 0.7%（2/267 例），プラセボ群で 0.4%（1/266 例）及び 1.5%（4/266 例）であった。このうち本剤群の糖尿病の 0.4%（1/267）が重篤であった。 AURORA 2 試験において，高血糖が本剤群で 0.9%（1/116）発現しプラセボ群は 0.0%（0/100）であった。 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 ・ 追加の安全性監視活動として以下を実施する。 一般使用成績調査 【選択理由】 使用実態下における耐糖能異常の発現状況（発現頻度，重篤性，発現時期，転帰，発現時の処置等）を把握するため。副作用の発現において，著しい頻度の増加傾向又は予測できない転帰の集積等，新たな安全性の懸念が認められた場合，医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動等の内容を見直す。 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、電子添文の「重要な基本的注意」に高血糖として注意喚起する。 【選択理由】 耐糖能異常の副作用発現に関して医療関係者に情報提供を行い、適正使用の推進を図るため。
長期使用に伴う悪性腫瘍	
	重要な潜在的リスクとした理由： 長期的な免疫抑制は形質転換細胞の免疫監視能を低下させるため、本剤を含む免疫抑制剤は、リンパ腫及びその他（特に皮膚）の悪性腫瘍の発現リスクを高める。 主要な国際共同治験において、悪性腫瘍関連の有害事象は本剤群の 1.5%（4/267）に発現し、プラセボ群での発現はなかった。本剤群における悪性腫瘍関連の有害事象は、子宮頸部癌、皮膚の新生物、壊疽性膿皮症、及び乳房腫瘍切除が各 0.4%（1/267）であり、そのうち重篤な有害事象は子宮頸部癌であった。AURORA 2 試験では、悪性腫瘍の発現はなかった。 長期使用に伴う悪性腫瘍の発現により、重篤な転帰に至るおそれがあることから、重要な潜在的リスクとした。
	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 of 医薬品安全性監視活動 【選択理由】 長期使用に伴う悪性腫瘍の発現状況を把握するため。副作用の発現において、著しい頻度の増加傾向等、新たな安全性の懸念が認められた場合、医薬品安全性監視活動の内容を見直す。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常 of リスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 長期使用に伴う悪性腫瘍の副作用発現に関して医療関係者に情報提供を行い、適正使用の推進を図るため。

重要な不足情報	
妊娠及び授乳中の投与における安全性	
	重要な不足情報とした理由： ループス腎炎は慢性自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス（SLE）にみられる症状のひとつであり、SLE では患者の約 9 割を女性が占め、主に 20～40 代に発症する疾患で

	あるため、本剤は妊婦及び授乳婦への投与が想定される。 妊婦又は妊娠している可能性のある女性における本剤投与に関するデータはごく限られている。妊娠中の非臨床試験（ラット及びウサギ）では、胎児体重の減少及び骨化遅延が報告されている。また、授乳中の健康被験者を対象とした乳汁移行性試験において、乳汁中への移行が報告されている。 国際共同治験では妊婦の患者は除外されており、妊娠中の本剤の使用に関する臨床データは限られているが、製造販売後においては治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合に、妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者に本剤が投与される可能性がある。 これらの理由により、妊娠及び授乳中の投与における安全性を重要な不足情報とした。
	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 【選択理由】 妊婦及び授乳婦を対象とした製造販売後調査の実施は困難なことから、通常の医薬品安全性監視活動を通じて妊娠、妊娠転帰、及び授乳に関する情報を収集する。
	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、電子添文「特定の背景を有する患者に関する注意」の項、及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し、妊婦又は妊娠している可能性のある患者、及び授乳中の患者への投与に関する情報を提供することにより、適正使用の推進を図る。

1.2 有効性に関する検討事項

なし

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用，文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討（及び実行）	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始日から 6 ヶ月間 評価・報告 of 予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内
一般使用成績調査	
	【安全性検討事項】心血管系事象，神経毒性，電解質異常（低マグネシウム，高カリウム），耐糖能異常 【目的】 ループス腎炎に対して本剤を使用した患者について，使用実態下における安全性を確認する。併せて有効性に関する情報も収集する。 【実施計画】 実施予定期間：調査期間 2025年7月～2031年6月（6年間） 登録期間 2025年7月～2027年12月（2年6ヵ月間） 観察期間：観察期間は原則として本剤投与開始日から3年間とする。ただし，本剤投与中止例については，投与終了または中止後1ヵ月までの安全性を確認する。 目標症例数：350例（安全性解析対象症例として） 実施方法：EDC システムを用いた中央登録方式にて実施する。 【実施計画 of 根拠】 観察期間：「心血管系事象」はAURORA2試験での発現は認められず，「神経毒性」は主要な国際共同治験及びAURORA2試験でSOC神経系障害に該当する事象が発現しているものの，継続投与による発現割合の上昇は認められていない。以上より，安全性検討事項に設定した関連事象に関して3年を観察期間とすることは妥当であると判断した。 目標症例数：主要な国際共同治験において，「心血管系事象」とした心血管系 of 致死性的転帰を含む有害事象 of 発現割合は本剤群で1.5%（4/267），心血管系事象 of 発症に寄与する要因である高血圧 of 発現割合は19.1%（51/267），重篤な高血圧は1.9%（5/267）であった。また「神経毒性関連事象」 of 発現割合は27.7%（74/267）であった。

	主要な国際共同治験の結果を参考に19.1%を閾値とし、市販後の真の発現割合がその閾値の1.5倍と仮定した場合、単群の仮説検定を有意水準両側5% 検出力90%で実施するために必要な安全性解析対象例数は198例である。その上で、観察期間3年で安全性解析対象例数を確保するため、AURORA 1 試験及びAURORA 2試験を通した3年間の本剤継続割合は56.7% (101/178) であったことを考慮し、目標症例数は350例に設定した。 なお、心血管系の致死性転帰を含む有害事象については、市販後における真の発現割合を1.5%とし、発現度数に二項分布及びポアソン分布を仮定した場合、両分布とも350例の組み入れにより90%の確率で少なくとも2例検出可能である。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・安全性定期報告時：安全性情報について定期的に包括的な検討を行うため。 ・中間報告作成時：投与開始後1冊目の調査票が175例以上固定した時点で、使用実態及び安全性について確認するため。 ・最終報告作成時：調査対象症例の最終のデータ固定が終了した段階で、得られた結果について最終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】 得られた結果を踏まえ、電子添文の改訂要否や追加の医薬品安全性監視活動／リスク最小化活動の変更要否を検討する。
--	---

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

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： 電子添文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	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始日から6ヵ月間 評価・報告の予定時期：調査終了後2ヵ月以内

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	なし	販売開始から 6 ヶ月後	実施中	調査終了後 2 ヶ月以内
一般使用成績調査	・中間報告:175 例 ／350 例 ・最終報告:350 例 ／350 例	・安全性定期報告時 ・中間報告書作成時 ・最終報告書作成時	市販直後調査終了後に実施予定	・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
なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

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： 電子添文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
市販直後調査による情報提供	販売開始から 6 ヶ月後	実施中