

アグリリンカプセル 0.5mg に係る

医薬品リスク管理計画書

武田薬品工業株式会社

アグリリンカプセル 0.5mg に係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	アグリリンカプセル 0.5 mg	有効成分	アナグレリド塩酸塩水和物
製造販売業者	武田薬品工業株式会社	薬効分類	87429
提出年月日		令和 5 年 1 月 31 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】
心臓障害	肝機能障害患者での使用	高用量投与時の安全性
QT/QTc 延長		
血液毒性		
血栓出血性事象		
間質性肺疾患		
頭痛		

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
なし

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
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供

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

会社名：武田薬品工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	2014年9月26日	薬効分類	87429
再審査期間	10年	承認番号	22600AMX01305000
国際誕生日	1997年3月14日		
販売名	アグリリンカプセル 0.5 mg		
有効成分	アナグレリド塩酸塩水和物		
含量及び剤形	アナグレリド 0.5 mg (1カプセル中にアナグレリド塩酸塩水和物 0.61 mg [アナグレリドとして 0.5 mg] を含む)		
用法及び用量	通常、成人にはアナグレリドとして1回 0.5 mg を1日2回経口投与より開始する。なお、患者の状態により適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として 0.5 mg ずつ行い、1日4回を超えない範囲で分割して経口投与すること。ただし、1回用量として 2.5 mg かつ1日用量として 10 mg を超えないこと。		
効能又は効果	本態性血小板血症		
承認条件	該当なし		
備考	2020年10月1日に武田薬品工業株式会社がシャイアー・ジャパン株式会社から製造販売承認を承継した。		

変更の履歴

前回提出日

令和4年12月14日

変更内容の概要：

1. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」において、製造販売後臨床試験（SPD422-309）の記載を削除。
2. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の「アグリリンカプセル 0.5 mg の概要」の変更及び関連箇所の記載整備（軽微変更）。

変更理由：

1. 患者への薬剤提供等の目的で承認後に治験から切り替えて継続実施する製造販売後臨床試験について、通知に基づく削除。
2. 電子化された添付文書の改訂（新記載要領への移行）のため。

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	
心臓障害	
重要な特定されたリスクとした理由：	<p>本剤はホスホジエステラーゼ（以下、PDE）III阻害作用を有するため、心血管系への影響が懸念される。</p> <p>ヒドロキシカルバミドに対して不応性又は不耐容で、血栓出血性事象のリスク因子を有する本態性血小板血症（以下、ET）患者を対象とした国内第III相試験（SPD422-308試験及びSPD422-309試験）において、心臓障害の発現率は37.7%（20/53例）であった。重篤な心臓障害の発現率は3.8%（2/53例：動悸1例、プリンツメタル狭心症1例）であった。また、心臓障害により本剤の投与中止に至った患者は5.7%（3/53例：動悸2例及び心房細動1例）に認められた。</p> <p>なお、非臨床試験では、イヌにおいて本剤による心拍数増加（RR間隔は短縮）、血圧低下、QT間隔短縮、QTcV短縮が、0.3 mg/kg以上の雌及び1 mg/kg以上の雄で認められた。</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 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の臨床試験及び製造販売後の安全性情報収集等により一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動として自発報告及び文献調査等により必要な情報は収集可能と考えるため。</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 <p>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「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「11.1 重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに心臓障害を記載する。</p> <ul style="list-style-type: none">・ 追加のリスク最小化活動 <p>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>本剤の安全及び効果的な使用に対する理解を促す。</p>
QT/QTc 延長	
重要な特定されたリスクとした理由：	<p>国内第III相試験（SPD422-308試験及びSPD422-309試験）では、53例中2例（3.8%）に心電図QT延長が認められた。いずれも重篤ではなく、また、投与中止に至る心電図QT延長は認められなかった。</p> <p>また、海外製造販売後においてトルサードポアントが3例認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。</p> <p>本剤0.5 mg又は2.5 mgを健康被験者に単回経口投与した場合、プラセボ投与との比較によるQTcF（Fridericia法による補正後のQT間隔）の平均変化量の最大値（90%信頼区間の上限値）は次のとおりであった：0.5 mg投与グループでは投与2時間後に+5.0（8.0）msec、2.5 mg投与グループでは投与1時間後に+10.0（12.7）msec。なお、本剤2.5 mgを投与された被験者の41.7%（25/60例）は心拍数100 bpm以上を記録した。</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

<p>【選択理由】 本剤の臨床試験及び製造販売後の安全性情報収集等により一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動として自発報告及び文献調査等により必要な情報は収集可能と考えるため。</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 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「10.2 併用注意」、「11.1 重大な副作用」及び「16. 薬物動態」の項、並びに患者向医薬品ガイドに QT 延長を記載する。 ・ 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）の作成及び提供 <p>【選択理由】 本剤の安全及び効果的な使用に対する理解を促す。</p>
<p>血液毒性</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外試験 SPD422-403 における貧血の発現が 2.6% (2/76 例) であったのに対し、国内第 III 相試験 (SPD422-308 試験及び SPD422-309 試験) では、貧血が 49.1% (26/53 例) と、日本人で高い傾向にあった。また国内第 III 相試験において、血小板減少症 5.7% (3/53 例)、白血球減少症 3.8% (2/53 例)、ヘモグロビン減少 1.9% (1/53 例)、リンパ球減少症 1.9% (1/53 例)、好中球減少症 1.9% (1/53 例) が認められた。</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 <p>【選択理由】 本剤の臨床試験及び製造販売後の安全性情報収集等により一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動として自発報告及び文献調査等により必要な情報は収集可能と考えるため。</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 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに血液毒性に関する事象を記載する。 ・ 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）の作成及び提供 <p>【選択理由】 本剤の安全及び効果的な使用に対する理解を促す。</p>
<p>血栓出血性事象</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤とアスピリンの併用により重大な出血性事象を助長するおそれがある。国内第 III 相試験 (SPD422-308 試験及び SPD422-309 試験) では、鼻出血 9.4% (5/53 例)、歯肉出血 7.5% (4/53 例)、皮下出血 3.8% (2/53 例)、メレナ 1.9% (1/53 例)、網膜出血 1.9% (1/53 例)、咯血 1.9% (1/53 例)、紫斑 1.9% (1/53 例) が認められた。血栓性事象は、脳梗塞が 3.8% (2/53 例) に認められた。</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

<p>【選択理由】 本剤の臨床試験及び製造販売後の安全性情報収集等により一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動として自発報告及び文献調査等により必要な情報は収集可能と考えるため。</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 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「10.2 併用注意」及び「11.1 重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに血栓出血性事象を記載する。 ・ 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）の作成及び提供 <p>【選択理由】 本剤の安全及び効果的な使用に対する理解を促す。</p>
<p>間質性肺疾患</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>アレルギー性胞隔炎、肺炎及び肺浸潤を含む間質性肺疾患が本剤使用で起こり得る。国内第 III 相試験（SPD422-308 試験及び SPD422-309 試験）では、53 例中 1 例（1.9%）に間質性肺疾患に関連する有害事象が報告されている。</p> <p>海外製造販売後において間質性肺疾患（MedDRA SMQ 「間質性肺疾患（広域）」）は 45 例 51 件に認められ、本剤との因果関係が否定できない致死的な事象として、肺臓炎 2 例、肺浸潤及び肺線維症各 1 例が認められた。</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"> ・ 通常のリスク最小化活動 <p>【選択理由】 本剤の臨床試験及び製造販売後の安全性情報収集等により一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動として自発報告及び文献調査等により必要な情報は収集可能と考えるため。</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 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに間質性肺疾患を記載する。 ・ 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）の作成及び提供 <p>【選択理由】 本剤の安全及び効果的な使用に対する理解を促す。</p>
<p>頭痛</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>頭痛は本剤を含めて、PDE III 阻害作用を有する薬剤の使用に伴う反応としてよく知られている。これは PDE III 阻害剤の血管拡張作用が原因となっている。海外試験 SPD422-403 における頭痛の発現が 14.5%（11/76 例）であったのに対し、国内第 III 相試験（SPD422-308 試験及び SPD422-309 試験）では、頭痛は 43.4%（23/53 例）発現しており日本人で高い傾向にあった。そのほとんどは軽度から中等度であった。海外試験の 19 例中 2 例、及び国内試験の 26 例中 2 例のみがグレード 3 であった。</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 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の臨床試験及び製造販売後の安全性情報収集等により一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動として自発報告及び文献調査等により必要な情報は収集可能と考えるため。</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 <p>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.2 その他の副作用」の項に頭痛を記載する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 追加のリスク最小化活動 <p>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>本剤の安全及び効果的な使用に対する理解を促す。</p>

重要な潜在的リスク	
肝機能障害患者での使用	
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>中等度の肝障害（Child Pugh 分類 B）のある被験者に、本剤 1 mg を単回経口投与した際のアナグレリドの C_{max} 及び AUC（幾何平均）は、健康被験者と比較して、それぞれ 2.6 及び 6.06 倍に上昇した。また、中等度の肝機能障害のある被験者では、健康被験者と比較して 3-ヒドロキシアナグレリドの C_{max} は 25% 低値を示したが、AUC は 77% 高値を示した。これらの肝機能障害を有する患者へ本剤を投与することにより、本剤の曝露量が増加し、本剤で懸念される有害事象が発現するおそれがある。</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 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の臨床試験及び製造販売後の安全性情報収集等により一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動として自発報告及び文献調査等により必要な情報は収集可能と考えるため。</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 <p>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「2. 禁忌」及び「9.3 肝機能障害患者」の項に「重度の肝機能障害のある患者」を、また、「9.3 肝機能障害患者」の項に「中等度の肝機能障害のある患者」及び「軽度の肝機能障害のある患者」を記載する。中等度の肝機能障害を有する被験者を対象とした本剤の薬物動態試験については、「16. 薬物動態」の項に記載する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 追加のリスク最小化活動 <p>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>本剤の安全及び効果的な使用に対する理解を促す。</p>	

重要な不足情報	
高用量投与時の安全性	
<p>重要な不足情報とした理由：</p>	

<p>本剤の用法及び用量は1日用量として最大10 mgであるが、1日用量として7 mgを超えて検討された本邦での試験成績はなく、本剤の製造販売後において高用量で投与された症例は限られていることから、当該患者での安全性情報の収集が重要と考えたため。</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"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の臨床試験及び製造販売後の安全性情報収集等により一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動として自発報告及び文献調査等により必要な情報は収集可能と考えるため。</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 通常のリスク最小化活動として、電子添文において、「1日用量として10 mgを超えないこと」を記載している。 ・ 追加のリスク最小化活動 なし <p>【選択理由】</p> <p>現時点において追加のリスク最小化活動は不要と判断した。引き続き通常のリスク最小化活動として、電子添文において適正使用に関する理解を促す。</p>

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

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り情報提供及び注意喚起を行う。	
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）の作成及び提供	
	<p>【安全性検討事項】 心臓障害、QT/QTc 延長、血液毒性、血栓出血性事象、間質性肺疾患、頭痛、肝機能障害患者での使用</p> <p>【目的】 本剤の安全性の包括的な情報、心臓障害・QT/QTc 延長・血液毒性・血栓出血性事象・間質性肺疾患・頭痛・肝機能障害患者での使用による有害事象の発現状況、早期検出及び適切な診断・治療のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】 納入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> <p>【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】 安全性定期報告時に、心臓障害・QT/QTc 延長・血液毒性・血栓出血性事象・間質性肺疾患・頭痛・肝機能障害患者での使用による有害事象の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化活動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又は現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には、資材の改訂、実施方法の改訂及び追加の資材の作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時</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・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。				
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6ヵ月後	終了	作成済（2015年7月提出）
使用成績調査	474例	安全性定期報告時	終了	作成済（2020年12月提出）
		最終報告時		

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
使用成績調査	474例	安全性定期報告時	終了	作成済（2020年12月提出）
		最終報告時		

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。		
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）の作成及び提供	安全性定期報告時	実施中