

**リュープリン PRO 注射用キット
22.5mg 及び
リュープリン SR 注射用キット
11.25mg に係る**

医薬品リスク管理計画書

武田薬品工業株式会社

リュープリン PRO 注射用キット 22.5mg 及び
リュープリン SR 注射用キット 11.25mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	リュープリン PRO 注射用キット 22.5mg リュープリン SR 注射用キット 11.25mg	有効成分	リュープロレリン酢酸塩
製造販売業者	武田薬品工業株式会社	薬効分類	87249
提出年月日		令和 6 年 3 月 26 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】
注射部位反応	アナフィラキシー	なし
骨密度減少	高血圧	
糖尿病		
間質性肺疾患		
うつ病		
血栓塞栓症		
下垂体卒中		
肝機能障害、黄疸		
骨疼痛の一過性増悪（前立腺癌、閉経前乳癌）		
心不全（前立腺癌、球脊髄性筋萎縮症の進行抑制）		
尿路閉塞（前立腺癌）		
脊髄圧迫（前立腺癌）		
男性性機能不全（球脊髄性筋萎縮症の進行抑制）		

1.2 有効性に関する検討事項	
長期予後に対する影響（球脊髄性筋萎縮症の進行抑制）	

↓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
特定使用成績調査「全例調査：球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)」
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査「全例調査：球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)」

↓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（製品情報概要「球脊髄性筋萎縮症」）の作成及び提供（球脊髄性筋萎縮症の進行抑制）
患者向け資材 [リュープリン SR による治療を受けられる球脊髄性筋萎縮症患者さんへ、リュープリン®SR11.25mg（12週間持続型製剤）の注射を受けられる方へ] の作成及び提供（球脊髄性筋萎縮症の進行抑制）

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	2002年7月5日	薬効分類	87249
再審査期間	①4年 ②10年（球脊髄性筋萎縮症の進行抑制）	承認番号	①22700AMX01018000 ②22700AMX00128000
国際誕生日	1984年7月31日		
販売名	①リュープリン PRO 注射用キット 22.5mg ②リュープリン SR 注射用キット 11.25mg		
有効成分	リュープロレリン酢酸塩		
含量及び剤形	①含量：22.5mg/キット 剤型：持続性注射剤 ②含量：11.25mg/キット 剤型：持続性注射剤		
用法及び用量	①通常、成人には24週に1回リュープロレリン酢酸塩として22.5mgを皮下に投与する。 投与に際しては、注射針を上にしてプランジャーロッドを押して、懸濁用液全量を粉末部に移動させて、泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。 ②通常、成人には12週に1回リュープロレリン酢酸塩として11.25mgを皮下に投与する。 投与に際しては、注射針を上にしてプランジャーロッドを押して、懸濁用液全量を粉末部に移動させて、泡立てないように注意しながら、十分に懸濁して用いる。		
効能又は効果	①○前立腺癌 ○閉経前乳癌 ②○前立腺癌 ○閉経前乳癌 ○球脊髄性筋萎縮症の進行抑制		
承認条件	①なし ②医薬品リスク管理計画を策定のうえ、適切に実施すること。 球脊髄性筋萎縮症の進行抑制 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、一定の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした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	①2015年9月28日に製造販売承認取得 再審査終了（2019年9月27日、再審査結果通知日：2020年12月9日） ②前立腺癌：2002年7月5日に旧販売名である「リュープリン SR 注射用キット 11.25」として製造販売承認取得 再審査終了（再審査結果通知日：2010年12月24日） 閉経前乳癌：2005年8月18日に旧販売名である「リュープリン SR 注射用キット 11.25」として承認事項一部変更承認取得 再審査終了（再審査結果通知日：2010年12月24日） 球脊髄性筋萎縮症の進行抑制：2017年8月25日に承認事項一部変更承認取得		

変更の履歴

前回提出日

令和5年5月16日

変更内容の概要：

1. 特定使用成績調査「全例調査：球脊髄性筋萎縮症（SBMA）」の【実施計画】の変更
2. 特定使用成績調査「全例調査：球脊髄性筋萎縮症（SBMA）」の特定使用成績調査実施計画書及び特定使用成績調査実施要綱を変更（添付資料）

変更理由

1-2. 患者登録期間の終了時期の設定に伴う修正、記載整備等のため。

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					
注射部位反応					
重要な特定されたリスクとした理由：					
<ul style="list-style-type: none"> 国内臨床試験における注射部位反応に関連した副作用の発現状況は以下のとおり。 					
表 国内臨床試験における注射部位反応に関連した副作用の発現頻度 (%)					
	前立腺癌患者を対象とした 24 週徐放性製剤の臨床試験 ¹⁾		閉経前乳癌患者を対象とした 24 週徐放性製剤の臨床試験 ²⁾		球脊髄性筋萎縮症 患者を対象とした 12 週徐放性製剤の 臨床試験 ³⁾
	24 週徐放性 製剤群 (N=87)	12 週徐放性 製剤群 (N=79)	24 週徐放性 製剤群 (N=83)	12 週徐放性 製剤群 (N=84)	12 週徐放性 製剤群 (N=240)
副作用名					
注射部位硬結	19.5	12.7	43.4	39.3	9.6
注射部位紅斑	16.1	7.6	15.7	9.5	1.7
注射部位疼痛	6.9	6.3	28.9	28.6	2.1
注射部位そう痒感	2.3	3.8	1.2	3.6	0.4
注射部位腫脹	2.3	1.3	14.5	4.8	1.7
注射部位結節	1.1	0	0	0	0
注射部位潰瘍	0	1.3 ⁴⁾	0	0	0
注射部位無菌性膿瘍	0	0	1.2	0	0
注射部位内出血	0	0	6.0	6.0	2.9
注射部位不快感	0	0	0	1.2	0.4
注射部位反応	0	0	0	0	5.8
注射部位膿瘍	0	0	0	0	0.8
注射部位出血	0	0	0	0	0.4
<p>1)TAP-144-SR(6M)/CPH-001 (未治療例、投与期間 24 週間) の 22.5mg 皮下投与群及び CPH-002 試験 (ホルモン療法既治療例、投与期間 48 週間) の併合集計</p> <p>2)TAP-144-SR(6M)/CPH-202 試験 (ホルモン療法未治療例、投与期間 96 週間)</p> <p>3)医師主導治験 JASSMITT-06DB、07OP 及び 11DB 試験 (LH-RH アゴニスト未治療群、投与期間 48 週～最大 144 週間) の併合集計</p> <p>4)12 週徐放性製剤群の注射部位潰瘍 1.3% (1/79 例) は Grade3 と判定された。</p>					
<ul style="list-style-type: none"> リュープロレリン酢酸塩の徐放性製剤 (12 週徐放性製剤及び 24 週徐放性製剤、以下、本剤) が皮下投与された際、局所に留まった薬剤が異物と認識され、その周りに肉芽腫が形成されることで硬結として触知されることがある。重症例では、皮下の肉芽腫内における炎症反応により、皮下膿瘍や皮下組織の壊死を生じて潰瘍となることがある。 12 週徐放性製剤の製造販売承認後に、程度が高度であった注射部位硬結において、切開等の外科的処置が必要となった重篤な例も報告されている。また、24 週徐放性製剤についても薬剤が注射部位において長期に徐放されるため、硬結に至ることが多いと考えられる。 <p>以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。</p>					
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：					
【内容】					
<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、球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした特定使用成績調査 (リュープリン SR 注射用キット 11.25mg 以下、リュープリン SR) を実施する。 					
【選択理由】					

<p>通常の医薬品安全性監視活動及び追加の医薬品安全性監視活動（特定使用成績調査）を実施し、製造販売承認後における注射部位反応の発現頻度及び重篤性等の安全性を評価するため。</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、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」及び「11.2 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。 • 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. 球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした医療従事者向け資材（製品情報概要「球脊髄性筋萎縮症」）の作成及び提供（リュープリン SR） 2. 球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした患者向け資材〔リュープリン SR による治療を受けられる球脊髄性筋萎縮症患者さんへ、リュープリン®SR11.25mg（12週間持続型製剤）の注射を受けられる方へ〕の作成及び提供（リュープリン SR） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として電子添文による情報提供を行うことにより、医療従事者に対して適正使用に関する情報を確実に提供し、理解を促す必要があると考えるため。 <p>追加のリスク最小化活動として球脊髄性筋萎縮症患者に対する本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、副作用等の安全性情報について、資材を用いて情報提供を行うため。</p>
<p>骨密度減少</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 国内臨床試験における骨密度減少に関連した副作用の発現状況 <ul style="list-style-type: none"> • 前立腺癌患者を対象とした 24 週徐放性製剤の臨床試験において、24 週徐放性製剤群に、脊椎圧迫骨折 1.1%（1/87 例）が認められた。 • 閉経前乳癌患者を対象とした 24 週徐放性製剤の臨床試験において、24 週徐放性製剤群及び 12 週徐放性製剤群に、それぞれ骨密度減少 3.6%（3/83 例）及び 6.0%（5/84 例）、骨粗鬆症 6.0%（5/83 例）及び 3.6%（3/84 例）が認められた。 • 球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした 12 週徐放性製剤の臨床試験において、骨粗鬆症が 2.9%（7/240 例）、脛骨骨折が 1.3%（3/240 例）、腓骨骨折及び足骨骨折が各 0.8%（2/240 例）、足関節部骨折、上腕骨骨折、肋骨骨折及び脊椎圧迫骨折が各 0.4%（1/240 例）認められた。脛骨骨折 3 例、腓骨骨折及び脊椎圧迫骨折各 1 例は重篤と判定された。 • 本剤による長期間のエストロゲン低下作用に基づく事象であり、一般的に閉経後の女性ではエストロゲン産生の低下に伴って骨密度が減少し、骨粗鬆症や骨折が好発することが知られている（内科学 II、金澤一郎ら編、2435-2440）。 • 本剤による長期間のテストステロン低下作用に基づく事象であり、前立腺癌治療のためのアンドロゲン除去療法（Androgen deprivation therapy; 以下、ADT）は骨密度を減少させ、骨折のリスクを上昇させるとの報告がある（N Engl J Med 2005; 352: 154-164）。 • 本剤の製造販売承認後において、骨密度減少に関連した副作用報告が集積されている。 <p>以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。</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、球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした特定使用成績調査（リュープリン SR）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動及び追加の医薬品安全性監視活動（特定使用成績調査）を実施し、製造販売承認後における骨密度減少の発現頻度及び重篤性等の安全性を評価するため。</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、電子添文の「8. 重要な基本的注意」の「閉経前乳癌」の項及び「11.2 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。 • 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. 球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした医療従事者向け資材（製品情報概要「球脊髄性筋萎縮症」）の作成及び提供（リュープリン SR） 2. 球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした患者向け資材 [リュープリン SR による治療を受けられる球脊髄性筋萎縮症患者さんへ、リュープリン®SR11.25mg（12週間持続型製剤）の注射を受けられる方へ] の作成及び提供（リュープリン SR） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として電子添文による情報提供を行うことにより、医療従事者に対して適正使用に関する情報を確実に提供し、理解を促す必要があると考えるため。 <p>追加のリスク最小化活動として球脊髄性筋萎縮症患者に対する本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、副作用等の安全性情報について、資材を用いて情報提供を行うため。</p>
<p>糖尿病</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 国内臨床試験における糖尿病に関連した副作用の発現状況 <ul style="list-style-type: none"> • 前立腺癌患者を対象とした 24 週徐放性製剤の臨床試験において、24 週徐放性製剤群に、糖尿病 6.9%（6/87 例）、血中ブドウ糖増加及び 2 型糖尿病が各 1.1%（1/87 例）認められた。また、12 週徐放性製剤群では、糖尿病 1.3%（1/79 例）が認められた。 • 閉経前乳癌患者を対象とした 24 週徐放性製剤の臨床試験において、24 週徐放性製剤群に、尿中ブドウ糖陽性 1.2%（1/83 例）が認められた。 • 球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした 12 週徐放性製剤の臨床試験において、糖尿病が 7.1%（17/240 例）、耐糖能障害が 1.7%（4/240 例）、グリコヘモグロビン増加が 0.4%（1/240 例）認められた。このうち糖尿病 3 例は重篤と判定された。なお、過去に LH-RH アゴニストの使用経験を有する群（11 例）においては、糖尿病が 1 例認められた。 • 本剤による長期間のエストロゲン低下作用に基づく事象であり、一般的に女性ホルモンの減少に基づき、女性の閉経期以降に、糖尿病が増加すると考えられている（日本医師会雑誌 136 巻 特別号(1) S56-S58、産科と婦人科 2013; 80: 459-464）。 • 本剤による長期間のテストステロン低下作用に基づく事象であり、一般的に ADT により低アンドロゲン状態が長期にわたると、耐糖能、インスリン抵抗性、体重等に対して悪影響を及ぼすことが知られている（BJU Int 2008; 102: 1509-1514、CA Cancer J Clin 2010; 60(3): 194-201）。また、性腺機能低下と糖尿病との関連について多くのエビデンスが報告されている（J Sex Med 2011; 8: 272-283）。 • 本剤の製造販売承認後において、糖尿病に関連した副作用報告が集積されており、重篤例も報告されている。 <p>以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。</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 of 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、球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした特定使用成績調査（リュープリン SR）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>通常 of 医薬品安全性監視活動及び追加の医薬品安全性監視活動（特定使用成績調査）を実施し、製造販売承認後における糖尿病の発現頻度及び重篤性等の安全性を評価するため。</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 of 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記載して注意喚起する。

<ul style="list-style-type: none"> • 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. 球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした医療従事者向け資材（製品情報概要「球脊髄性筋萎縮症」）の作成及び提供（リユープリン SR） 2. 球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした患者向け資材 [リユープリン SR による治療を受けられる球脊髄性筋萎縮症患者さんへ、リユープリン®SR11.25mg（12週間持続型製剤）の注射を受けられる方へ] の作成及び提供（リユープリン SR） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として電子添文による情報提供を行うことにより、医療従事者に対して適正使用に関する情報を確実に提供し、理解を促す必要があると考えるため。 • 追加のリスク最小化活動として球脊髄性筋萎縮症患者に対する本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、副作用等の安全性情報について、資材を用いて情報提供を行うため。
<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> <ul style="list-style-type: none"> • 国内臨床試験における間質性肺疾患に関連した副作用の発現状況 <ul style="list-style-type: none"> • 閉経前乳癌患者を対象とした 24 週徐放性製剤の臨床試験において、24 週徐放性製剤群に、間質性肺疾患 1.2%（1/83 例）が認められた。また、12 週徐放性製剤群では、放射線性肺臓炎及び間質性肺疾患が各 1.2%（1/84 例）認められた。間質性肺疾患については、いずれも程度は Grade3 以上及び重篤と判定された。 • 球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした 12 週徐放性製剤の臨床試験において、間質性肺疾患が 0.4%（1/240）認められた。間質性肺疾患については重篤と判定された。 • 本剤の製造販売承認後において、間質性肺疾患に関連した副作用報告が集積されている。 <p>以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。</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、球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした特定使用成績調査（リユープリン SR）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動及び追加の医薬品安全性監視活動（特定使用成績調査）を実施し、製造販売承認後における間質性肺疾患の発現頻度及び重篤性等の安全性を評価するため。</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、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記載して注意喚起する。 • 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. 球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした医療従事者向け資材（製品情報概要「球脊髄性筋萎縮症」）の作成及び提供（リユープリン SR） 2. 球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした患者向け資材 [リユープリン SR による治療を受けられる球脊髄性筋萎縮症患者さんへ、リユープリン®SR11.25mg（12週間持続型製剤）の注射を受けられる方へ] の作成及び提供（リユープリン SR） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として電子添文による情報提供を行うことにより、医療従事者に対して適正使用に関する情報を確実に提供し、理解を促す必要があると考えるため。 • 追加のリスク最小化活動として球脊髄性筋萎縮症患者に対する本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、副作用等の安全性情報について、資材を用いて情報提供を行うため。
<p>うつ病</p>

<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 国内臨床試験におけるうつ病に関連した副作用の発現状況 <ul style="list-style-type: none"> 閉経前乳癌患者を対象とした 24 週徐放性製剤の臨床試験において、24 週徐放性製剤群に、うつ病及び気分変調性障害が各 1.2% (1/83 例) 認められた。また、12 週徐放性製剤群では、うつ病 4.8% (4/84 例)、抑うつ気分及び抑うつ症状が各 1.2% (1/84 例) 認められた。 球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした 12 週徐放性製剤の臨床試験において、うつ病が 3.8% (9/240 例)、抑うつ症状が 0.4% (1/240 例) 認められた。 本剤の製造販売承認後において、うつ病に関連した副作用報告が集積されている。 <p>以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。</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、球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした特定使用成績調査（リュープリン SR）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動及び追加の医薬品安全性監視活動（特定使用成績調査）を実施し、製造販売承認後におけるうつ病の発現頻度及び重篤性等の安全性を評価するため。</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、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記載して注意喚起する。 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"> 球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした医療従事者向け資材（製品情報概要「球脊髄性筋萎縮症」）の作成及び提供（リュープリン SR） 球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした患者向け資材 [リュープリン SR による治療を受けられる球脊髄性筋萎縮症患者さんへ、リュープリン®SR11.25mg（12 週間持続型製剤）の注射を受けられる方へ] の作成及び提供（リュープリン SR） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として電子添文による情報提供を行うことにより、医療従事者に対して適正使用に関する情報を確実に提供し、理解を促す必要があると考えるため。 追加のリスク最小化活動として球脊髄性筋萎縮症患者に対する本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、副作用等の安全性情報について、資材を用いて情報提供を行うため。
<p>血栓塞栓症</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 国内臨床試験における血栓塞栓症に関連した副作用の発現状況 <ul style="list-style-type: none"> 前立腺癌患者を対象とした 24 週徐放性製剤の臨床試験において、24 週徐放性製剤群に、脳梗塞及び肺梗塞が各 1.1% (1/87 例) 認められた。また、12 週徐放性製剤群では、末梢動脈閉塞性疾患 1.3% (1/79 例) が認められた。程度が Grade3 以上と判定された副作用は、24 週徐放性製剤群の肺梗塞 1.1% (1/87 例) 及び 12 週徐放性製剤群の末梢動脈閉塞性疾患 1.3% (1/79 例) であった。いずれも重篤と判定された。 球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした 12 週徐放性製剤の臨床試験において、脳梗塞 1.3% (3/240 例) が認められ、このうち 1 例は重篤と判定された。 本剤の製造販売承認後において、血栓塞栓症に関連した副作用報告が集積されている。 <p>以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。</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、球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした特定使用成績調査（リュープリン SR）を実施する。 <p>【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動及び追加の医薬品安全性監視活動（特定使用成績調査）を実施し、製造販売承認後における血栓塞栓症の発現頻度及び重篤性等の安全性を評価するため。</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、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記載して注意喚起する。 • 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. 球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした医療従事者向け資材（製品情報概要「球脊髄性筋萎縮症」）の作成及び提供（リュープリン SR） 2. 球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした患者向け資材 [リュープリン SR による治療を受けられる球脊髄性筋萎縮症患者さんへ、リュープリン®SR11.25mg（12 週間持続型製剤）の注射を受けられる方へ] の作成及び提供（リュープリン SR） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として電子添文による情報提供を行うことにより、医療従事者に対して適正使用に関する情報を確実に提供し、理解を促す必要があると考えるため。 • 追加のリスク最小化活動として球脊髄性筋萎縮症患者に対する本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、副作用等の安全性情報について、資材を用いて情報提供を行うため。
<p>下垂体卒中</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 製造販売後調査における下垂体卒中に関連した副作用の発現状況 前立腺癌患者を対象とした 12 週徐放性製剤（96 週）の特定使用成績調査において、下垂体出血 0.01%（1 件）が認められた（評価対象症例 11,125 例）。 • 本剤の製造販売承認後において、下垂体卒中に関連した副作用報告が報告されている。なお、これまでに実施した臨床試験において、下垂体卒中に関連した副作用の報告はなかった。 <p>以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。</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、球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした特定使用成績調査（リュープリン SR）を実施する。 <p>【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動及び追加の医薬品安全性監視活動（特定使用成績調査）を実施し、製造販売承認後における下垂体卒中の発現頻度及び重篤性等の安全性を評価するため。</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、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記載して注意喚起する。 • 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. 球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした医療従事者向け資材（製品情報概要「球脊髄性筋萎縮症」）の作成及び提供（リュープリン SR）

2. 球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした患者向け資材 [リュープリン SR による治療を受けられる球脊髄性筋萎縮症患者さんへ、リュープリン®SR11.25mg (12 週間持続型製剤) の注射を受けられる方へ] の作成及び提供 (リュープリン SR)

【選択理由】

- 通常のリスク最小化活動として電子添文による情報提供を行うことにより、医療従事者に対して適正使用に関する情報を確実に提供し、理解を促す必要があると考えるため。
- 追加のリスク最小化活動として球脊髄性筋萎縮症患者に対する本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、副作用等の安全性情報について、資材を用いて情報提供を行うため。

肝機能障害、黄疸

重要な特定されたリスクとした理由：

- 国内臨床試験における肝機能障害、黄疸に関連した副作用の発現状況
 - 前立腺癌患者を対象とした 24 週徐放性製剤の臨床試験において、24 週徐放性製剤群に、ALT 増加及び AST 増加が各 1.1% (1/87 例) 認められた。また、12 週徐放性製剤群では、血中ビリルビン増加 1.3% (1/79 例) が認められた。
 - 閉経前乳癌患者を対象とした 24 週徐放性製剤の臨床試験において、24 週徐放性製剤群に、脂肪肝 7.2% (6/83 例)、肝機能異常及び γ -GTP 増加が各 3.6% (3/83 例)、ALT 増加、AST 増加及び肝機能検査異常が各 1.2% (1/83 例) 認められた。また、12 週徐放性製剤群では、脂肪肝 8.3% (7/84 例)、肝機能異常 2.4% (2/84 例)、 γ -GTP 増加 11.9% (10/84 例)、ALT 増加、AST 増加及び肝機能検査異常が各 3.6% (3/84 例)、血中ビリルビン増加 1.2% (1/84 例) が認められた。程度が Grade3 以上と判定された副作用は、24 週徐放性製剤群の肝機能検査異常 1.2% (1/83 例) 及び 12 週徐放性製剤群の γ -GTP 増加 3.6% (3/84 例) であった。
 - 球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした 12 週徐放性製剤の臨床試験において、肝機能異常が 6.7% (16/240 例)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加及び脂肪肝が各 0.8% (2/240 例)、肝障害、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常、肝酵素上昇が各 0.4% (1/240 例) 認められた。
- 本剤の製造販売承認後において、肝機能障害、黄疸に関連した副作用報告が集積されている。

以上の理由により、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
- 追加の医薬品安全性監視活動として、球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした特定使用成績調査 (リュープリン SR) を実施する。

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動及び追加の医薬品安全性監視活動 (特定使用成績調査) を実施し、製造販売承認後における肝機能障害、黄疸の発現頻度及び重篤性等の安全性を評価するため。

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「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした医療従事者向け資材 (製品情報概要「球脊髄性筋萎縮症」) の作成及び提供 (リュープリン SR)
 2. 球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした患者向け資材 [リュープリン SR による治療を受けられる球脊髄性筋萎縮症患者さんへ、リュープリン®SR11.25mg (12 週間持続型製剤) の注射を受けられる方へ] の作成及び提供 (リュープリン SR)

【選択理由】

<ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として電子添文による情報提供を行うことにより、医療従事者に対して適正使用に関する情報を確実に提供し、理解を促す必要があると考えるため。 • 追加のリスク最小化活動として球脊髄性筋萎縮症患者に対する本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、副作用等の安全性情報について、資材を用いて情報提供を行うため。
<p>骨疼痛の一過性増悪（前立腺癌、閉経前乳癌）</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 国内臨床試験における骨疼痛の一過性増悪に関連した副作用の発現状況 <ul style="list-style-type: none"> • 前立腺癌患者を対象とした4週徐放性製剤の臨床試験において、骨疼痛、下肢痛及び腰痛が各0.6%（1/158例）認められた。 • 閉経前乳癌患者を対象とした4週徐放性製剤の臨床試験において、初回投与初期に発現し、フレアアップによる骨疼痛の一時的な増悪と考えられた副作用は、骨疼痛1.0%（1/100例）及び腰痛3.0%（3/100例）であった。程度が高度と判定された副作用は、骨疼痛であった。 • 前立腺癌及び閉経前乳癌患者において、本剤の初回投与初期に、下垂体一性腺系刺激作用による血清テストステロン及びエストロゲン濃度の一過性の上昇に伴い、原疾患の一過性の増悪（フレアアップ）が起こることがあり、骨への転移巣が一時的に増大することによる骨疼痛の一過性増悪が起こると考えられている。 <p>以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。</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 <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査（前立腺癌及び閉経前乳癌）（リュープリンPRO）で一定の情報が得られていることより、通常の医薬品安全性監視活動で監視を行うため。</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> <p>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」の項及び「11.1 重大な副作用」の「前立腺癌」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。</p> <p>【選択理由】</p> <p>通常のリスク最小化活動として電子添文による情報提供を行うことにより、医療従事者に対して適正使用に関する情報を確実に提供し、理解を促す必要があると考えるため。</p>
<p>心不全（前立腺癌、球脊髄性筋萎縮症の進行抑制）</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 国内臨床試験及び製造販売後調査における心不全に関連した副作用の発現状況 <ul style="list-style-type: none"> • 前立腺癌患者を対象とした12週徐放性製剤（96週）の特定使用成績調査において、心不全0.08%（9件）、うっ血性心不全0.04%（4件）、急性心不全0.02%（2件）及び肺水腫0.01%（1件）が認められた。うっ血性心不全の1件を除き、報告された事象はいずれも重篤と判定された（評価対象症例11,125例）。 • 球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした12週徐放性製剤の臨床試験において、慢性心不全が0.4%（1/240例）認められた。 • 本剤の製造販売承認後において、心不全に関連した副作用報告が集積されている。 <p>以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。</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、球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした特定使用成績調査（リュープリンSR）を実施する。

<p>【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動及び追加の医薬品安全性監視活動（特定使用成績調査）を実施し、製造販売承認後における心不全の発現頻度及び重篤性等の安全性を評価するため。</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、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記載して注意喚起する。 • 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. 球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした医療従事者向け資材（製品情報概要「球脊髄性筋萎縮症」）の作成及び提供（リュープリン SR） 2. 球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした患者向け資材 [リュープリン SR による治療を受けられる球脊髄性筋萎縮症患者さんへ、リュープリン®SR11.25mg（12週間持続型製剤）の注射を受けられる方へ] の作成及び提供（リュープリン SR） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として電子添文による情報提供を行うことにより、医療従事者に対して適正使用に関する情報を確実に提供し、理解を促す必要があると考えるため。 • 追加のリスク最小化活動として球脊髄性筋萎縮症患者に対する本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、副作用等の安全性情報について、資材を用いて情報提供を行うため。
<p>尿路閉塞（前立腺癌）</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 国内臨床試験における尿路閉塞に関連した副作用の発現状況 前立腺癌患者を対象とした4週徐放性製剤の臨床試験において、初回投与初期に発現し、フレアアップによる尿路閉塞と考えられた副作用は、排尿障害 1.9%（3/158例）及び尿閉 0.6%（1/158例）であった。程度が高度と判定された副作用は、尿閉であった。 • 前立腺癌患者において、本剤の初回投与初期に、下垂体－性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の一過性の上昇に伴い、原疾患の一過性の増悪（フレアアップ）が起こることがあり、原発巣が一時的に増大し、周辺部の尿道等を圧迫することにより尿路閉塞が起こると考えられている。 <p>以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。</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 of 医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査（前立腺癌）（リュープリン PRO）で一定の情報が得られていることにより、通常 of 医薬品安全性監視活動で監視を行うため。</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> <p>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記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>通常のリスク最小化活動として電子添文による情報提供を行うことにより、医療従事者に対して適正使用に関する情報を確実に提供し、理解を促す必要があると考えるため。</p>
<p>脊髄圧迫（前立腺癌）</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 国内臨床試験における脊髄圧迫に関連した副作用の発現状況 前立腺癌患者を対象とした4週徐放性製剤の臨床試験において、初回投与初期に発現し、フ

<p>レアアップによる脊髄圧迫と考えられた副作用は、腰椎に転移のある患者での下肢痛 0.6% (1/158 例) であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 前立腺癌患者において、本剤の初回投与初期に、下垂体-性腺系刺激作用による血清テストステロン濃度の一過性の上昇に伴い、原疾患の一過性の増悪（フレアアップ）が起こることがあり、脊椎骨の転移巣が一時的に増大することがある。このような患者では、転移巣が周辺部の神経を圧迫することによる脊髄圧迫が起こり、下肢の脱力感や知覚異常等の神経症状の悪化が起こると考えられている。 <p>以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。</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 <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査（前立腺癌）（リュープリン PRO）で一定の情報が得られていることより、通常の医薬品安全性監視活動で監視を行うため。</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> <p>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記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>通常のリスク最小化活動として電子添文による情報提供を行うことにより、医療従事者に対して適正使用に関する情報を確実に提供し、理解を促す必要があると考えるため。</p>
<p>男性性機能不全（球脊髄性筋萎縮症の進行抑制）</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 国内臨床試験における男性性機能不全に関連した副作用の発現状況 球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした 12 週徐放性製剤の臨床試験において、リビドー減退が 5.8% (14/240 例)、男性性機能不全及び勃起不全が各 3.3% (8/240 例)、性機能不全が 1.7% (4/240 例) 認められた。 アンドロゲン遮断療法における男性性機能不全の原因として、血清テストステロン値の影響が報告されており (Asian J Androl. 2012 Mar; 14(2): 198-203)、本剤による血清テストステロン低下により男性性機能不全が生じる可能性があると考えられる。また、球脊髄性筋萎縮症患者の主症状が四肢近位部の筋力低下・筋萎縮と球麻痺であることから、発症を Activities of daily living (ADL) マイルストーンにおける「筋力低下」とすると、「筋力低下」の発現年齢の中央値は 44 歳であると報告されている (Brain. 2006; 129(Pt6): 1446-55)。球脊髄性筋萎縮症は比較的若年齢で発症する場合もあることから、男性性機能不全が患者の Quality of life (QOL) に及ぼす影響が大きい可能性が考えられる。 <p>以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。</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、球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした特定使用成績調査（リュープリン SR）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動及び追加の医薬品安全性監視活動（特定使用成績調査）を実施し、製造販売承認後における男性性機能不全の発現頻度等の安全性及び本剤の投与継続への影響を評価するため。</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、電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 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。

<ul style="list-style-type: none"> • 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. 球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした医療従事者向け資材（製品情報概要「球脊髄性筋萎縮症」）の作成及び提供（リュープリン SR） 2. 球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした患者向け資材 [リュープリン SR による治療を受けられる球脊髄性筋萎縮症患者さんへ、リュープリン®SR11.25mg（12週間持続型製剤）の注射を受けられる方へ] の作成及び提供（リュープリン SR） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として電子添文による情報提供を行うことにより、医療従事者に対して適正使用に関する情報を確実に提供し、理解を促す必要があると考えるため。 • 追加のリスク最小化活動として球脊髄性筋萎縮症患者に対する本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、副作用等の安全性情報について、資材を用いて情報提供を行うため。
--

重要な潜在的リスク

アナフィラキシー

<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の国内臨床試験において、これまでにアナフィラキシーに関連した副作用報告はないが、製造販売承認後において報告が集積されている。</p> <p>以上の理由により、重要な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 of 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、球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした特定使用成績調査（リュープリン SR）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>通常 of 医薬品安全性監視活動及び追加の医薬品安全性監視活動（特定使用成績調査）を実施し、製造販売承認後におけるアナフィラキシーの発現頻度及び重篤性等の安全性を評価するため。</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> <p>通常 of 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記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>通常 of リスク最小化活動として電子添文による情報提供を行うことにより、医療従事者に対して適正使用に関する情報を確実に提供し、理解を促す必要があると考えるため。</p>

高血圧

<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 国内臨床試験における高血圧に関連した副作用の発現状況 <ul style="list-style-type: none"> • 前立腺癌患者を対象とした 24 週徐放性製剤の臨床試験において、24 週徐放性製剤群及び 12 週徐放性製剤群のそれぞれに高血圧 2.3%（2/87 例）及び 1.3%（1/79 例）が認められた。程度が Grade3 以上と判定された副作用は、24 週徐放性製剤群の高血圧 1.1%（1/87 例）であった。 • 閉経前乳癌患者を対象とした 24 週徐放性製剤の臨床試験において、24 週徐放性製剤群及び 12 週徐放性製剤群のそれぞれに血圧上昇 2.4%（2/83 例）及び 1.2%（1/84 例）、高血圧 6.0%（5/83 例）及び 4.8%（4/84 例）が認められた。程度が Grade3 以上と判定された副作用は、12 週徐放性製剤群の高血圧 2.4%（2/84 例）であった。 • 球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした 12 週徐放性製剤の臨床試験において、高血圧が 6.3%（15/240 例）認められた。
--

<ul style="list-style-type: none"> 外国で実施した前立腺癌患者を対象とした臨床試験（296例）において、高血圧の発現頻度は高用量ほど高かった（12週徐放性製剤 11.25mg：13.8%、24週徐放性製剤 22.5mg：16.1%、24週徐放性製剤 30mg：20.8%）。このうち2例は重篤と判定された。 複数の疫学研究（平均追跡期間4年程度）において、中高齢日本人集団での高血圧新規発症率は、男性で15～50%程度、女性で10～45%程度と報告されており（J Hypertens. 2012 ;30: 1122-1128、J Hum Hypertens. 2014 ;28: 529-534、Hypertens Res. 2015 ;38: 213-218）、本剤での発現頻度はこれを超えるものではない。 本剤の製造販売承認後において、高血圧に関連した副作用報告が集積されている。これらの多くは交絡因子として高血圧の既往又は心疾患等を有する症例であった。 <p>以上の理由により、重要な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、球脊髄性筋萎縮症患者を対象とした特定使用成績調査（リ्यूプリン SR）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動及び追加の医薬品安全性監視活動（特定使用成績調査）を実施し、製造販売承認後における高血圧の発現頻度及び重篤性等の安全性を評価するため。</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> <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「閉経前乳癌の場合」及び「球脊髄性筋萎縮症の進行抑制の場合」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>通常のリスク最小化活動として電子添文による情報提供を行うことにより、医療従事者に対して適正使用に関する情報を確実に提供し、理解を促す必要があると考えるため。</p>

重要な不足情報
該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

長期予後に対する影響（球脊髄性筋萎縮症の進行抑制）	
有効性に関する検討事項とした理由：	12週徐放性製剤の球脊髄性筋萎縮症に対する国内臨床試験においては、有効性の代替エンドポイントとして、咽頭部バリウム残留率をプラセボ群を対照に48週間で評価した。実診療下における実施可能性を考慮し、球脊髄性筋萎縮症患者に対し、さらに長期間投与した際の予後に対する影響として、死亡、入院を要する肺炎、嚥下障害の発現等の、病状の進行に伴うイベントの発現状況、ALSFRS-R、Modified Norris Scale 等を評価し、検討する必要があると考えた。
有効性に関する調査・試験の名称：	特定使用成績調査「全例調査：球脊髄性筋萎縮症（SBMA）」
調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項参照。

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： 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 of 医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査「全例調査：球脊髄性筋萎縮症（SBMA）」	
<p>【安全性検討事項】 注射部位反応、骨密度減少、糖尿病、間質性肺疾患、うつ病、血栓塞栓症、下垂体卒中、肝機能障害、黄疸、心不全、男性性機能不全、アナフィラキシー、高血圧</p> <p>【目的】 球脊髄性筋萎縮症患者に対する日常診療における 12 週徐放性製剤 of 長期使用実態下での安全性及び有効性を検討する。</p> <p>【実施計画】 調査期間：12 週徐放性製剤 of 球脊髄性筋萎縮症 of 進行抑制 of 効能・効果 of 承認取得日～全例調査 of 承認条件解除時 患者登録期間：12 週徐放性製剤 of 球脊髄性筋萎縮症 of 進行抑制 of 効能・効果 of 承認取得日～2024 年 5 月 17 日 予定症例数：球脊髄性筋萎縮症 of 進行抑制 of 効能・効果 of 承認取得後 of 12 週徐放性製剤投与開始 1 年後以降 of 安全性解析対象症例[#]として 300 例以上 [#]：12 週徐放性製剤が投与された球脊髄性筋萎縮症患者 of 全症例を本調査に登録する。 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は 12 週徐放性製剤 of 投与開始から最長 8 年間。</p> <p>【実施計画 of 根拠】 〈観察期間 of 設定根拠〉 12 週徐放性製剤は既に前立腺癌及び閉経前乳癌に対して広く使用されているものの、球脊髄性筋萎縮症患者に対する投与経験は限られており、製造販売後調査において球脊髄性筋萎縮症患者における 12 週徐放性製剤投与後 1 年間 of 安全性について、発現した全ての有害事象をもとに評価する必要があると考えた。 重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する有害事象について、再審査期間内に実施可能な観察期間として、最長 8 年間と設定した。 また、球脊髄性筋萎縮症患者 of 長期予後に対する影響を評価するため、有効性評価 of 観察期間は、再審査期間内に実施可能な観察期間として、最長 8 年間と設定した。</p> <p>〈予定症例数 of 設定根拠〉 安全性 of 検討のため、日常診療における 12 週徐放性製剤 of 長期使用実態下での発現率 1%以上 of 副作用を 95%以上 of 確率で検出できる。 有効性 of 検討のため、本調査に登録され、調査票が収集される症例 of 観察期間が最長で 12 週徐放性製剤投与開始から 8 年間、観察 of 中止により翌年以降 of 調査票が収集不可となる症例が年間で 10%発生すると想定した場合、予定症例数 of もとで、調査票収集症例に関する長期有効性評価が 100 例以上で可能と見込まれることから、Kaplan-Meier 推定統計量は一定 of 推定精度を保持することが期待される。</p> <p>【節目となる予定 of 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包括的な検討を行うため。 中間集計時：調査票収集症例 of 登録から本剤投与開始 1 年後以降 of 調査票収集を必要としない症例 of 登録へ of 変更 of 可否に関する独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ of 相談のため。 再審査申請時：全調査票収集症例 of 観察期間終了後に集計を実施し、再審査申請資料として提出する。</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】

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も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討する。
- ・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する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査「全例調査：球脊髄性筋萎縮症（SBMA）」

【有効性に関する検討事項】

長期予後に対する影響（死亡、入院を要する肺炎、嚥下障害の発現等の病状の進行に伴うイベントの発現状況、ALSFRS-R、Modified Norris Scale等）

実施計画の根拠については、「2. 医薬品安全性監視計画の概要、追加の安全性監視活動における特定使用成績調査（SBMA）」の項参照。

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： 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（製品情報概要「球脊髄性筋萎縮症」）の作成及び提供（球脊髄性筋萎縮症の進行抑制）	
	<p>【安全性検討事項】 注射部位反応、骨密度減少、糖尿病、間質性肺疾患、うつ病、血栓塞栓症、下垂体卒中、肝機能障害、黄疸、心不全、男性性機能不全</p> <p>【目的】 本剤の安全性の包括的な情報を提供し、安全性の確保と適正使用を促す。</p> <p>【具体的な方法】 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】 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。 報告の予定時期：安全性定期報告時</p>
患者向け資材 [リュープリン SR による治療を受けられる球脊髄性筋萎縮症患者さんへ、リュープリン®SR11.25mg（12週間持続型製剤）の注射を受けられる方へ] の作成及び提供（球脊髄性筋萎縮症の進行抑制）	
	<p>【安全性検討事項】 注射部位反応、骨密度減少、糖尿病、間質性肺疾患、うつ病、血栓塞栓症、下垂体卒中、肝機能障害、黄疸、心不全、男性性機能不全</p> <p>【目的】 本剤の安全性の包括的な情報を提供し、安全性の確保と適正使用を促す。</p> <p>【具体的な方法】 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】 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。 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 (リュープリン PRO)	該当せず	リュープリン PRO 販売開始 6ヵ月後	終了	作成済 (2016年8月提出)
市販直後調査 (リュープリン SR)	該当せず	リュープリン SR の効能追加の承認日から6ヵ月後	終了	作成済 (2018年4月提出)
特定使用成績調査 (前立腺癌) (リュープリン PRO)	300 症例／300 症例	安全性定期報告時	終了	作成済 (2018年10月提出)
		再審査申請時 (2019年12月頃)		
特定使用成績調査 (閉経前乳癌) (リュープリン PRO)	300 症例／300 症例	安全性定期報告時	終了	作成済 (2019年10月提出)
		再審査申請時 (2019年12月頃)		
特定使用成績調査 (全例調査：球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)) (リュープリン SR)	300 症例／300 症例 (安全性解析対象症例数として)	安全性定期報告時	実施中	
		中間集計時		作成済 (2020年9月提出)
		再審査申請時 (2027年11月頃)		再審査申請時 (2027年11月頃)

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
特定使用成績調査 (全例調査：球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)) (リュープリン SR)	300 症例／300 症例 (安全性解析対象症例数として)	中間集計時	実施中	作成済 (2020年9月提出)
		再審査申請時 (2027年11月頃)		再審査申請時 (2027年11月頃)

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 (リュープリン PRO)	リュープリン PRO 販売開始から6ヵ月後	終了
市販直後調査による情報提供 (リュープリン SR)	リュープリン SR の効能追加の承認日から6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材（製品情報概要「球脊髄性筋萎縮症」）の作成及び提供 (リュープリン SR)	安全性定期報告時	実施中
患者向け資材 [リュープリン SR による治療を受けられる球脊髄性筋萎縮症患者さんへ、リュープリン®SR11.25mg（12週間持続型製剤）の注射を受けられる方へ] の作成及び提供 (リュープリン SR)	安全性定期報告時	実施中