

ロミプレート皮下注 250 μ g 調製用 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の責任は協和キリン株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

協和キリン株式会社

ロミプレート皮下注 250 μg 調製用に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ロミプレート皮下注250 μg 調製用	有効成分	ロミプロスチム (遺伝子組換え)
製造販売業者	協和キリン株式会社	薬効分類	873999
提出年月		令和元年7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
出血	4	骨髄繊維化	8	該当なし	12
血栓塞栓症	6	造血器腫瘍	10		
1.2. 有効性に関する検討事項					
該当なし					13

↓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		14
追加の医薬品安全性監視活動		
特定使用成績調査 (慢性特発性血小板減少性紫斑病)		14
特定使用成績調査 (既存治療で効果不十分な再生不良性貧血)		15
市販直後調査 (既存治療で効果不十分な再生不良性貧血)		16
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
該当なし		17

↓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		18
追加のリスク最小化活動		
市販直後調査による情報提供 (既存治療で効果不十分な再生不良性貧血)		18

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

令和元年 7 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都千代田区大手町 1-9-2

氏名：協和キリン株式会社

代表取締役社長 宮本 昌志

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	2011年1月21日	薬効分類	873999
再審査期間	慢性特発性血小板減少性紫斑病：10年 既存治療で効果不十分な再生不良性貧血：5年10ヵ月	承認番号	22300AMX00437000
国際誕生日	2008年7月31日		
販売名	ロミプレート皮下注 250 μ g 調製用		
有効成分	ロミプロスチム（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1バイアル中にロミプロスチム（遺伝子組換え）として375 μ gを含有する注射用凍結乾燥製剤		
用法及び用量	<p><慢性特発性血小板減少性紫斑病> 通常、成人には、ロミプロスチム（遺伝子組換え）として初回投与量 1μg/kg を皮下投与する。投与開始後、血小板数、症状に応じて投与量を適宜増減し、週 1 回皮下投与する。また、最高投与量は週 1 回 10μg/kg とする。</p> <p><既存治療で効果不十分な再生不良性貧血> 通常、成人には、ロミプロスチム（遺伝子組換え）として初回投与量 10μg/kg を皮下投与する。投与開始後、患者の状態に応じて投与量を適宜増減し、週 1 回皮下投与する。また、最高投与量は週 1 回 20μg/kg とする。</p>		
効能又は効果	1. 慢性特発性血小板減少性紫斑病 2. 既存治療で効果不十分な再生不良性貧血		
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。 <p><慢性特発性血小板減少性紫斑病></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績 		

	<p>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。</p> <p><既存治療で効果不十分な再生不良性貧血></p> <ul style="list-style-type: none"> 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、一定数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	<ul style="list-style-type: none"> 2011年1月21日に「慢性特発性血小板減少性紫斑病」の効能・効果でロミプレート皮下注 250 µg 調製用の製造販売承認を取得した。 2019年6月18日に「既存治療で効果不十分な再生不良性貧血」の効能・効果で承認を追加取得した。

変更の履歴

前回提出日：
令和元年7月2日

変更内容の概要：

- ① 「2 医薬品安全性監視計画の概要」 特定使用成績調査（慢性特発性血小板減少性紫斑病）の安全性検討事項を変更。
- ② 「2 医薬品安全性監視計画の概要」 特定使用成績調査（慢性特発性血小板減少性紫斑病）の調査実施期間終了日の変更。
- ③ 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」 特定使用成績調査（既存治療で効果不十分な再生不良性貧血）の実施状況を「実施中」に変更。
- ④ 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」 市販直後調査（既存治療で効果不十分な再生不良性貧血）の実施状況を「実施中」に変更。
- ⑤ 「5.3 リスク最小化計画の一覧」 市販直後調査による情報提供（既存治療で効果不十分な再生不良性貧血）の実施状況を「実施中」に変更。

変更理由：

- ① 安全性検討事項の誤記修正のため。
- ② 調査実施期間終了日の誤記修正のため。
- ③ 特定使用成績調査（既存治療で効果不十分な再生不良性貧血）を開始したため。
- ④、⑤ 市販直後調査（既存治療で効果不十分な再生不良性貧血）を開始したため。

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	
出血	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>【非臨床試験】</p> <ul style="list-style-type: none">非臨床試験において、投与中止後における血小板減少の評価は行われていない。 <p>【臨床試験】</p> <p><慢性特発性血小板減少性紫斑病></p> <ul style="list-style-type: none">国内外第 III 相臨床試験で本剤が投与され、最終投与の翌々週以降に少なくとも 1 回以上血小板が測定された症例の 12.6% (87 例中 11 例) で投与中止後の血小板数が投与開始前のベースラインより 10,000 /μL 以上低下していた。なお、これらの症例は投与終了後血小板数が 50,000 /μL 未満に低下した時点から長期継続試験に参加していることから、当該時点までの検討であり、リバウンド現象が発現したかどうかの正確な評価は実施されていない。海外第 I/II 相臨床試験及び海外第 II 相臨床試験を併合した成績において、3.5% (57 例中 2 例) に、投与中止後に本剤投与前よりも血小板数が減少した症例が認められたが、投与中止後の血小板減少の増悪に伴う出血は認められなかった。国内外の第 I/II 相臨床試験、第 II 相臨床試験、第 III 相臨床試験及び長期継続試験を併合した成績において、本剤との因果関係が否定できない出血関連事象¹⁾が 8.1% (653 例中 53 例) で認められたが、いずれも投与中止後の血小板減少の増悪に伴う出血ではなかった。 <p><既存治療で効果不十分な再生不良性貧血></p> <ul style="list-style-type: none">第 II 相海外臨床試験及び第 II/III 相国際共同臨床試験を併合した成績において、血小板減少の発現は認められていない。第 II/III 相国際共同臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない出血関連事象¹⁾が 3.2% (31 例中 1 例) 認められたが、投与中止後の血小板減少に伴う出血ではなかった。 <p>【製造販売後】</p> <p><慢性特発性血小板減少性紫斑病></p> <ul style="list-style-type: none">国内の製造販売後に、投与中止後に血小板数の減少が認められた症例が報告されているが、いずれの症例においても、本剤投与前に比して血小板数の顕著な減少は認められていない。また、投与中止後に血小板減少及び出血を併発した症例が報告されたが、本剤の投与中止による血小板減少のリバウンド現象やそれに伴う出血ではなかった。 <p>【類薬の状況】</p> <ul style="list-style-type: none">類薬 (エルトロンボパグ) の医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項「出血」の項において、投与中止後の一過性の血小板減少及び出血関連事象が国内外の臨床試験で報告されており、因果関係が否定できない出血関連事象も報告されていると記載されている。 <p>以上より、本剤の投与中止後に、本剤投与前よりも血小板減少が増悪した症例が臨床試験で認められていることから、重要な特定されたリスクとして設定した。</p> <p>1) 出血関連事象：出血 (狭域) (MedDRA/J Ver 20.1,SMQ)</p>

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

<慢性特発性血小板減少性紫斑病>

【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。
 - 特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における投与中止後の血小板減少の増悪及びそれに伴う出血事象の発現状況及び要因について、更なる情報を収集し、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。

<既存治療で効果不十分な再生不良性貧血>

【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。
 - 特定使用成績調査

【選択理由】

臨床試験において血小板減少の増悪及びそれに伴う出血は認められていないものの、製造販売後における投与中止後の血小板減少の増悪とそれに伴う出血事象の発現状況について、慢性特発性血小板減少性紫斑病の安全性プロファイルと差がないか評価し、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。

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、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

添付文書の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

血栓塞栓症

重要な特定されたリスクとした理由：

【非臨床試験】

- ・ラット、サル of 反復投与毒性試験において、本剤の投与により薬理作用による血小板数の増加が認められた。また、血小板増加作用に関連すると考えられる赤血球系パラメータの変化、脾臓重量の高値と脾臓における髄外造血、骨髄における巨核球増加が認められた。
- ・サルにおける反復投与毒性試験において、血液学的検査値の変動、大型血小板の出現、血小板凝集能の亢進、フィブリノゲンの高値等が認められた。

【臨床試験】

<慢性特発性血小板減少性紫斑病>

- ・国内外第 I/II 相臨床試験、第 II 相臨床試験、第 III 相臨床試験及び長期継続試験を併合した成績において、血小板増加関連事象¹⁾が本剤投与群の 2.7% (1046 例中 28 例、95%信頼区間 1.8-3.8%)、プラセボ群の 0.8% (133 例中 1 例、95%信頼区間 0.0-4.1%) に発現した。
- ・国内外第 I/II 相臨床試験、第 II 相臨床試験、第 III 相臨床試験及び長期継続試験を併合した成績において、血栓塞栓症関連事象²⁾が本剤投与群の 6.6% (1046 例中 69 例、95%信頼区間 5.2-8.3%)、プラセボ投与群の 3.8% (133 例中 5 例、95%信頼区間 1.2-8.6%) に発現した。
- ・国内第 II 相臨床試験、第 III 相臨床試験及び長期継続試験において、本剤との因果関係が否定できない血小板増加関連事象³⁾及び血栓塞栓症関連事象⁴⁾は認められていない。

<既存治療で効果不十分な再生不良性貧血>

- ・第 II 相海外臨床試験及び第 II/III 相国際共同臨床試験を併合した成績において、本剤との因果関係が否定できない有害事象として「血小板数増加」が 1.5% (66 例中 1 例) 報告されたが、減量基準の血小板数を上回るものではなかった。
- ・第 II 相海外臨床試験及び第 II/III 相国際共同臨床試験を併合した成績において、血栓塞栓症関連事象⁵⁾の発現は認められていない。

【製造販売後】

<慢性特発性血小板減少性紫斑病>

- ・国内での製造販売後において、血小板増加関連事象⁶⁾及び血栓塞栓症関連事象⁷⁾が認められた症例が報告されている。このうち、本剤との因果関係の合理的な可能性が否定できない症例が 1 例認められている。なお、血小板数が正常範囲以下であっても血栓塞栓症関連事象⁷⁾の発現を認めた症例が報告されている。

【想定作用機序】

- ・トロンボポエチン受容体アゴニストの薬理作用によるものと考えられる。

【類薬の状況】

- ・類薬 (エルトロンボパグ) の医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項「血栓塞栓症」の項において、臨床試験で血栓塞栓症関連事象が報告され、因果関係が否定できない症例も報告されていることが記載されている。

以上より、臨床試験で本剤による血栓塞栓症のリスク増加が明確になっていないものの、想定される本剤の作用機序より血栓塞栓症を発現する可能性が考えられ、さらに製造販売後に本剤との因果関係の合理的な可能性を有する症例が 1 例報告されていることから、重要な特定されたリスクとして設定した。

- 1) 血小板増加関連事象：海外提携会社設定（非公表）の関連事象
- 2) 血栓塞栓症関連事象：海外提携会社設定（非公表）の関連事象
- 3) 血小板増加関連事象：血小板血症、血小板数増加（MedDRA/J Ver 12.0, PT)
- 4) 血栓塞栓症関連事象：急性心筋梗塞、冠動脈閉塞、心筋梗塞、一過性失明、腸梗塞、カテーテル合併症、カテーテル関連血栓、門脈血栓症、頸動脈閉塞、脳血管発作、脳血管障害、不全片麻痺、一過性脳虚血発作、横静脈洞血栓症、肺塞栓症、中心静脈カテーテル留置、冠動脈ステント挿入、深部静脈血栓症、末梢血管塞栓症、血栓性静脈炎、血栓症、静脈血栓症（MedDRA/J Ver 12.0, PT)
- 5) 血栓塞栓症関連事象：動脈の塞栓および血栓、静脈の塞栓および血栓、血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓（全て狭域）（MedDRA/J Ver 20.1, SMQ)
- 6) 血小板増加関連事象：血小板数増加、血小板増加症（MedDRA/J Ver 20.0, PT)
- 7) 血栓塞栓症関連事象：血栓症、肺動脈血栓症、大脳静脈血栓症、門脈血栓症、脾静脈血栓症、血栓性静脈炎、鎖骨下静脈血栓症、四肢静脈血栓症、深部静脈血栓症、腋下静脈血栓症、血栓性脳梗塞（MedDRA/J Ver 20.0, PT)

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

<慢性特発性血小板減少性紫斑病>

【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
 - 特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における血栓塞栓症の発現状況及び要因について、更なる情報を収集し、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。

<既存治療で効果不十分な再生不良性貧血>

【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
 - 特定使用成績調査

【選択理由】

臨床試験において血栓塞栓症は認められていないものの、製造販売後における血栓塞栓症の発現状況について、慢性特発性血小板減少性紫斑病の安全性プロファイルと差がないか評価し、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。

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、添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「過量投与」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

添付文書の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク

骨髄線維化

重要な潜在的リスクとした理由：

【非臨床試験】

- ・ラットにおける反復投与毒性試験において、骨髄線維化が認められ、4週間の休薬期間後には回復性を示した。

【臨床試験】

<慢性特発性血小板減少性紫斑病>

- ・海外第 III 相臨床試験において、骨髄レチクリン増生の発現により治験中止となった症例が 2.4% (42 例中 1 例) で認められた。なお、当該症例は治験開始時からレチクリン増生が認められていたが、投与中止後に消失している。
- ・海外第 I/II 相臨床試験、第 II 相臨床試験、第 III 相臨床試験及び長期継続試験を併合した成績において、因果関係が否定できない骨髄線維症関連事象として「骨髄線維症」が 0.2% (607 例中 1 例) に認められた。なお、当該症例は血球系の減少及びコラーゲン線維の増加は認められておらず、骨髄線維症まで至っていない。
- ・海外で実施された「骨髄形態のベースラインからの変化」を主要評価項目とした製造販売後臨床試験において、本剤を投与した慢性特発性血小板減少性紫斑病患者における骨髄形態変化を評価した結果、1.5% (132 例中 2 例) で骨髄中にコラーゲンが発現したものの、フォローアップ時の骨髄生検ではコラーゲンの存在は認められなかった。
- ・国内第 II 相臨床試験、第 III 相臨床試験及び長期継続試験において、骨髄線維症は認められておらず、骨髄のレチクリンの線維形成及び線維化を進行させるような症例も認められていない。

<既存治療で効果不十分な再生不良性貧血>

- ・第 II 相海外臨床試験及び第 II/III 相国際共同臨床試験において、骨髄レチクリン増生及び骨髄線維症の発現は認められていない。

【製造販売後】

<慢性特発性血小板減少性紫斑病>

- ・国内の製造販売後において、レチクリン増生/骨髄線維症関連事象が認められた症例が報告されている。報告されたすべての症例において、骨髄レチクリン増生は認められたものの、骨髄線維症まで至った症例は認められていない。

【想定作用機序】

- ・トロンボポエチン受容体作動薬の薬理作用による慢性的な巨核球造血刺激は、骨髄のレチクリン線維形成及び線維化を進行させる可能性がある。

【類薬の状況】

- ・類薬（エルトロンボパグ）の医薬品リスク管理計画書において、市販後に因果関係が否定できない骨髄線維化又は骨髄線維症を認めた症例が報告されていることが記載されている。

以上より、臨床試験で本剤による骨髄線維化のリスク増加は認められなかったものの、想定される本剤の作用機序より骨髄のレチクリン線維形成及び線維化を進行させる可能性が考えられることから、重要な潜在的リスクとして設定した。

1) レチクリン増生/骨髄線維症関連事象：レチクリン増加、骨髄レチクリン線維症、骨髄線維症 (MedDRA/J Ver 20.0, PT)

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

<慢性特発性血小板減少性紫斑病>

【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
 - 特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後において、レチクリン増生/骨髄線維症関連事象の発現状況及び要因について、更なる情報を収集し、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。

<既存治療で効果不十分な再生不良性貧血>

【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
 - 特定使用成績調査

【選択理由】

臨床試験で本剤による骨髄線維化のリスク増加は認められなかったものの、想定される本剤の作用機序より、骨髄のレチクリン線維形成及び線維化を進行させる可能性が考えられることから、製造販売後において、可能な限り多くの症例でレチクリン増生/骨髄線維症関連事象の発現有無及び本剤との因果関係を評価し、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。

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、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起する。

【選択理由】

添付文書の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク

造血器腫瘍

重要な潜在的リスクとした理由：

【非臨床試験】

- ・ カニクイザルの 26 週間反復投与毒性試験において、本剤を最高 5000 µg/kg まで投与した場合においても、トロンボポエチン受容体刺激に由来する骨髄の巨核球の増加を除いて、検査を実施した器官及び組織における過形成性の病変は認められていない。

【臨床試験】

<慢性特発性血小板減少性紫斑病>

- ・ 国内外第 I/II 相臨床試験、第 II 相臨床試験、第 III 相臨床試験及び長期継続試験を併合した成績において、本剤との因果関係が否定できない造血器腫瘍関連事象¹⁾は認められていない。また、本剤投与群と未投与群で造血器腫瘍関連事象¹⁾の有害事象の発現割合に明確な差は認められていない。

<既存治療で効果不十分な再生不良性貧血>

- ・ 第 II 相海外臨床試験及び第 II/III 相国際共同臨床試験において、染色体異常を認めた症例が 3 例報告されたが、いずれも有害事象とは判断されなかった。また、いずれも造血器腫瘍には至っていない。

【製造販売後】

<慢性特発性血小板減少性紫斑病>

- ・ 国内の製造販売後において、造血器腫瘍関連事象²⁾が認められた症例が報告されているが、造血器腫瘍関連事象²⁾と本剤との因果関係の合理的な可能性を有する症例は認められていない。

【想定作用機序】

- ・ トロンボポエチン受容体作動薬には、既存の骨髄異形成症候群等の造血器腫瘍を進行させる可能性があることを示す報告がある。

【類薬の状況】

- ・ 類薬（エルトロンボパグ）の医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項「造血器腫瘍」の項において、臨床試験で造血器腫瘍関連事象が報告されているが、本剤との因果関係は十分に示されていないことが記載されている。

以上より、臨床試験で本剤による造血器腫瘍のリスク増加は認められなかったものの、想定される本剤の作用機序より造血器腫瘍の発現の可能性が考えられることから、重要な潜在的リスクとして設定した。

1) 造血器腫瘍関連事象：海外提携会社設定（非公表）の関連事象

2) 造血器腫瘍関連事象：骨髄異形成症候群、骨髄異形成症候群の転化、成人 T 細胞白血病リンパ腫、多発性骨髄腫、急性白血病（MedDRA/J Ver 20.0, PT）

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

＜慢性特発性血小板減少性紫斑病＞

【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
 - 特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後において、造血器腫瘍関連事象の発現状況及び要因について、更なる情報を収集し、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。

＜既存治療で効果不十分な再生不良性貧血＞

【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
 - 特定使用成績調査

【選択理由】

臨床試験で本剤による造血器腫瘍のリスク増加は認められなかったものの、想定される本剤の作用機序より、造血器腫瘍の発現の可能性が考えられることから、製造販売後において、可能な限り多くの症例で造血器腫瘍関連事象の発現有無及び本剤との因果関係を評価し、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。

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、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載し、注意喚起する。

【選択理由】

添付文書の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

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： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告より報告される有害事象症例等の収集・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	
特定使用成績調査（慢性特発性血小板減少性紫斑病）	
	<p>【安全性検討事項】 <u>出血、血栓塞栓症、骨髓線維化、造血器腫瘍</u></p> <p>【目的】 本調査は、慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象に、本剤の使用実態下での（1）未知の副作用の検出（2）副作用発生状況の把握（3）安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握（4）重点調査事項等を検討し、長期使用（2年間）における安全性、有効性について確認することを主な目的とする。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none">実施期間：2011年4月（本剤販売開始）～<u>2020年7月末</u>登録期間：2011年4月（本剤販売開始）～2016年3月末目標症例数：700例 <p>なお、登録期間終了後に、本剤販売開始から5年（2016年3月末）までの間の本剤使用例が明らかになった場合には、登録及び調査票の新規記入依頼を継続する。また、承認条件の解除が通知されるまでの間は、本剤投与全症例の登録は継続するものとし、独立行政法人医薬品医療機器総合機構との協議により、調査予定症例数や調査期間等について変更が生じた場合には、その内容に従うものとする。</p> <ul style="list-style-type: none">実施方法：調査方法は全例調査方式とし、FAX受付による中央登録方式を用いる。重点調査事項：血液およびリンパ系障害の副作用、本剤投与中止後の血小板減少症および出血関連事象の悪化 <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none">目標症例数の設定根拠 重点調査事項のうち、治験時において発現頻度が低い副作用（血栓性静脈炎：0.5%）を95%以上の確率で1例収集するためには約600例必要であること及び推定使用患者数を元に算出すると、5年間で約700例の症例が収集される見込みであることから実施期間と登録期間を設定した。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none">安全性定期報告時及び再審査申請時。安全性について包括的な検討を行うため。 <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】</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none">安全性検討事項において、発生時期やリスク要因等が明確になった場合には、添付文書、新たな資料作成の要否の検討を行う。新たな安全性検討事項の設定の要否、設定に伴う本調査計画、リスク最小化策の見直し、追加の検討を行う。

特定使用成績調査（既存治療で効果不十分な再生不良性貧血）

【安全性検討事項】

出血、血栓塞栓症、骨髓線維化、造血器腫瘍

【目的】

本調査は、既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象に、本剤の使用実態下での「出血」、「血栓塞栓症」、「骨髓線維化」、「造血器腫瘍」の発現状況について検討することを主な目的とする。

【実施計画】

- ・ 実施期間：2019年7月（新効能又は効果承認時）～2024年6月末（5年間）
- ・ 登録期間：2019年7月（新効能又は効果承認時）～2021年6月末（2年間）
- ・ 調査予定症例数：200例（安全性解析対象症例）

登録状況、調査票回収状況等の情報を踏まえ、200例（調査予定症例数）の収集が見込まれた時点で、医薬品医療機器総合機構に相談の上、調査票の回収を要さない「登録のみ」へ移行する。また、「登録のみ」への移行後、全例調査の承認条件の解除が通知されるまでの間は、登録のみを継続する（原則、調査票の記載は不要とするが、必要に応じ調査票を回収して適切な情報が入手できる体制は維持することとする）。

なお、「登録のみ」への移行後に、「登録のみ」移行前の本剤投与開始症例が明らかになった場合には、登録及び調査票の新規記入依頼を継続する。

- ・ 実施方法：調査方法は全例調査方式とし、FAX受付による中央登録方式を用いる。観察期間は52週（1年）とし、52週以内に本剤の投与を中止した症例は、本剤投与中止後4週までとする。なお、調査可能な症例では、造血器腫瘍関連事象及び骨髓線維化関連事象の発現状況について、本剤投与開始後最長2年までさらに調査する。

【実施計画の根拠】

- ・ 調査予定症例数の設定根拠：本剤の医薬品リスク管理計画において「重要な特定されたリスク」に設定している安全性検討事項について、既承認疾患である慢性特発性血小板減少性紫斑病を対象とした国内外の臨床試験での副作用発現割合は、出血関連事象8.1%（653例中53例）、血栓塞栓症関連事象2.9%（653例中19例）であった。慢性特発性血小板減少性紫斑病の安全性プロファイルと差がないかを評価するため、低い発現頻度である血栓塞栓症関連副作用の発現割合の95%信頼区間値下限である1.6%を本調査における血栓塞栓症関連副作用の発現割合と仮定し、95%以上の確率で少なくとも1例収集するために必要な症例数として「186例」と算出した。また、推定使用患者数を基に算出した結果、登録期間中に「約200例」の症例が収集される見込みである。

以上のことから、調査予定症例数を「200例」と設定した。

【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再審査申請時。安全性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。

- ・ 安全性検討事項において、発生時期やリスク要因等が明確になった場合には、添付文書、新たな資料作成の要否の検討を行う。
- ・ 新たな安全性検討事項の設定の要否、設定に伴う本調査計画、リスク最小化策の見直し、追加の検討を行う。

市販直後調査（既存治療で効果不十分な再生不良性貧血）	
	実施期間：新効能又は効果承認時から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内

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： 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（既存治療で効果不十分な再生不良性貧血）	
	実施期間：新効能又は効果承認時から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から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				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等に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
特定使用成績調査 (慢性特発性血小板減少性紫斑病)	700 例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中 ¹⁾	・安全性定期報告時 ・再審査申請時
特定使用成績調査 (既存治療で効果不十分な再生不良性貧血)	200 例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	・安全性定期報告時 ・再審査申請時
市販直後調査 (既存治療で効果不十分な再生不良性貧血)	該当せず	新効能又は効果承認時から 6 ヶ月後	実施中	調査終了から 2 ヶ月以内

1) 医薬品リスク管理計画書策定以前より開始

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
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 (既存治療で効果不十分な再生不良性貧血)	新効能又は効果承認時から 6 ヵ月間	<u>実施中</u>